

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. H. Lax

Tokographische und klinische Untersuchungen zur
Wirkungsweise von Phencarbamid unter der Geburt

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Katrin Korz, geb. Hartmann
aus Gotha

Berlin 1969

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. H. Lax

Tokographische und klinische Untersuchungen zur
Wirkungsweise von Phencarbamid unter der Geburt

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Katrin Korz, geb. Hartmann
aus Gotha

Berlin 1969

Dekan: Professor Dr. H. Lax

Referent: Professor Dr. K. Hoffbauer

Korreferent: Professor Dr. H. Kewitz

Promoviert am: 23.10.1969



Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Tokometrische und klinische Untersuchungen **zur Wirkungsweise von Phencarbamid^{†)}** **unter der Geburt**

^{†)}im Handel als ESCORPAL - BAYER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODIK	3
	1. Zur Pharmakologie von Phencarbamid	3
	2. Aufschlüsselung des Patientengutes	3
	3. Registrierung des Geburtsverlaufes im Partogramm nach klinischen Gesichtspunkten	6
	4. Beurteilung des Wehenverlaufes durch tokographische Messungen	8
	5. Statistik	14
III.	ERGEBNISSE	16
	1. Klinische Ergebnisse (Aufzeichnung der Geburtsverläufe im Partogramm)	16
	A. Kochsalzkontrollen	16
	B. Phencarbamid	17
	1. Geburtsdauer	17
	2. Geburtsfortschritt	20
	3. Cervixeröffnung	20
	4. Tiefertreten des kindlichen Kopfes	21
	5. Mütterliche Kreislaufsituation	21
	6. Kindliche Herzfrequenz	23
	7. Nebenwirkungen	23
	8. Beeinflussung der Placentarlösungsblutung	25
	2. Tokographische Ergebnisse	27
	A. Kochsalzkontrollen	27
	B. Intramuskuläre Phencarbamidinjektion	35
	C. Intravenöse Phencarbamidinjektion	45
IV.	DISKUSSION	56
	1. Zur Problematik der medikamentösen "Spasmo- lyse" am menschlichen Uterus	56

	2. Modifikation des Geburtsverlaufes durch die Applikation von Kochsalz und Phencarbamid	57
	3. Kritik der Versuchsmethodik und Auswertung	62
V.	ZUSAMMENFASSUNG	64
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	65
VII.	LEBENS LAUF	75

EINLEITUNG

Drogen, deren pharmakologische Wirkung in einer Tonusherabsetzung der glatten Muskulatur besteht, werden als "Spasmolytica" bezeichnet (32). Eines ihrer wichtigsten Anwendungsgebiete ist die Beeinflussung der glatten Muskulatur des Uterus in der Geburtshilfe. Die Spasmolytica werden nach ihrem Angriffspunkt in drei Gruppen unterteilt (22) :

1. Muskulotrope Spasmolytica.
2. Peripher wirkende neurotrope Spasmolytica.
3. Zentral wirkende neurotrope Spasmolytica.

Muskulotrope Spasmolytica wie das Papaverin haben ihren Angriffspunkt an der glatten Muskelzelle selbst, wo sie zu einer elektromechanischen Entkopplung zwischen Erregungs- und kontraktilem System führen (22). Ihre geburtshilflichen Indikationen stellen alle hypertonen Wehenlagen dar, die ihren Ursprung im rein muskulären Spasmus haben, z. B. hypertone Wehenschwäche und Oxytocin-Überdosierungsfolgen. Die peripher wirkenden neurotrophen Spasmolytica vom Typ des Pethidin bewirken über die Hirnrinde und möglicherweise über Zentren im Diencephalon eine Analgesie, die zur Entspannung des Gesamtorganismus und damit auch indirekt zu einer Regularisierung der Wehentätigkeit führt (20). Die Geburtserleichterung beruht also vor allem auf den analgetischen Eigenschaften dieser Medikamentengruppe. Eine "spasmolytische" Wirkung wird dem Pethidin abgesprochen (21; 28; 35). Erwiesen ist lediglich ein wehenfördernder Effekt (21; 38), der in den Ergebnissen von HUBER (20) mit einer deutlichen Tonuserhöhung verbunden war, während LOUROS (38) keine tonisierende Wirkung des Pethidin verzeichnen konnte.

Indiziert sind die Spasmoanalgetica besonders bei schmerzüberempfindlichen, innerlich verkrampften Gebärenden.

Die anticholinergischen Spasmolytica verhindern die Wirkung der Über-trägersubstanz an den parasymphatischen Endorganen. Sie wirken also atropinähnlich. Unter der Geburt indiziert sind sie bei hoher Wehenfrequenz und vegetativ bedingter hoher Tonuslage. Allerdings ist eine anticholinergische Wirkung auf den Uterus wegen der bisher nicht völlig geklärten Innervationsverhältnisse noch umstritten (2; 16; 56).

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Beeinflussung des Geburtsvorganges durch das Spasmolyticum "Phencarbamid" zu registrieren.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf:

1. Untersuchung der Phencarbamidwirkung auf den Geburtsverlauf anhand klinischer Beobachtungen sowie Charakterisierung und Wertung des Präparates nach geburtshilflichen Gesichtspunkten.
 - A. Geburtszeiten.
 - B. Cervixeroöffnung.
 - C. Tiefertreten des kindlichen Kopfes.
 - D. Mütterliche Kreislaufsituation.
 1. Pulsfrequenz.
 2. Blutdruck.
 - E. Kindliche Herztonfrequenz.
 - F. Nebenwirkungen.
 - G. Blutverluste post partum.
 - H. Abnorme Geburtsverläufe.
2. Differenzierung der Phencarbamidwirkung auf die einzelnen Wehenqualitäten: Frequenz, Wehendauer und Wehenamplitude mit Hilfe tokographischer Messungen.

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Zur Pharmakologie von Phencarbamid:

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das von der Firma BAYER speziell für die Geburtshilfe entwickelte Spasmolyticum "Escorpal" getestet. Escorpal ist die Warenbezeichnung der chemischen Substanz Phencarbamid, eines Diphenylcarbaminsäure-Derivates. Das Handelspräparat Escorpal ist das wasserlösliche Hydrochlorid des Diaethylaminothio-methanolesters, dessen Formel im Folgenden angegeben ist:



WIRTH (62) testete 1963 in Tierexperimenten die pharmakologische Wirkungsweise des Präparates. Dabei fand er eine eindeutige Anti-Adrenalin- und Anti-Hypophysin-Wirkung auf den isolierten Kaninchen-uterus. Dementsprechend wäre Phencarbamid hinsichtlich seines Angriffspunktes der Gruppe der anticholinergischen, d. h. der zentral wirkenden neurotopen Spasmolytica zuzuordnen, wofür auch die Untersuchungen weiterer Autoren (54; 74) an eindeutig vegetativ innervierten Organen wie Rattenuterus und Katzendarm sprechen.

Aufgrund der im Tierexperiment gefundenen spasmolytischen Wirksamkeit von Phencarbamid an vegetativ innervierten Organen lag es nahe, dieses Präparat auch am menschlichen Uterus, insbesondere unter der Geburt, zu erproben. Übereinstimmend fanden alle Untersucher (1; 3; 45; 47) eine deutliche Verkürzung der Geburtsdauer. Ob dies die Folge einer spasmolytischen, einer tonisierenden oder einer ökonomisierenden Wehenwirksamkeit war, konnte jedoch ohne die Anwendung der Tokometrie nicht erwiesen werden.

2. Aufschlüsselung des Patientengutes:

Eine besondere Auswahl unter den Gebärenden wurde nicht getroffen, um ein möglichst repräsentatives Durchschnittsergebnis zu erhalten.

Die folgende Tabelle 1 gibt Aufschluß über die beobachteten Geburtsverläufe, zusammengefaßt nach Altersgruppen.

Patientengut, aufgegliedert nach Alter und Parität

Alter	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
15 - 19	10	--	10
20 - 24	38	16	54
25 - 29	31	25	56
30 - 34	7	12	19
35 - 39	2	4	6
Insgesamt	88	57	145

Tab. 1

auf Grund weitgehend homogener Ergebnisse in den einzelnen Altersgruppen wurde die in der Tabelle aufgeführte strenge Differenzierung später fallen gelassen. Die Unterteilung erfolgte im Weiteren nur noch nach Erst- und Mehrgebärenden.

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kindslagen aufgezeigt.

Kindeslagen

	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
I. HHL	62	34	96
II. HHL	21	19	40
hi. HHL	2	1	3
Beckenendlage	1	1	2
vollst.	1	1	2
Fußlage			
unvollst. (x)	2	1	3
Fußlage			
Insgesamt	89	57	146

Tab. 2

Eine Erstgebärende hatte eine Zwillingsgeburt (x), daher stimmt die Gesamtzahl der Erstgebärenden (88) nicht mit der Zahl der Kindslagen bei Erstgebärenden (89) in Tab. 2 überein.

In Tabelle 3 ist das Patientengut aufgeschlüsselt nach Art der Medikation. Bisweilen hatten die Gebärenden schon andere sogenannte Spasmolytica bzw. Spasmoanalgetica als Prämedikation erhalten, zumeist DOLANTIN oder EFOSIN. Jedoch lag der Zeitpunkt dieser Prämedikation in allen Fällen mehr als 2 Stunden, in den meisten sogar mehr als 4 Stunden vor dem Zeitpunkt der Phencarbamidapplikation. Sofern durch Phencarbamid nach mehr als 2 Stunden kein Geburtsfortschritt zu erzielen war, wurde je nach Indikation Phencarbamid oder ein anderes Spasmolyticum injiziert. Mehrfache Phencarbamidinjektionen wurden auch bei gutem Ansprechen auf dieses Präparat vorgenommen. Zum objektiven Vergleich wurden gleichzeitig einem anderen Kollektiv von Gebärenden Injektionen mit physiologischer Kochsalzlösung verabreicht.

Wegen Geburtsverzögerung wurde bei 2 Gebärenden, die lediglich eine Kochsalzinjektion erhalten hatten, im weiteren Verlauf Phencarbamid nachinjiziert. Durch diese Doppelmedikation sind in Tab. 3 scheinbar zwei Patientinnen mehr aufgeführt.

Medikation

	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
Nur Phencarbamid	35	31	66
Phencarbamid + and. Spasmolytica	43	14	57
NaCl-Kontrollen	11	13	24
Insgesamt	89	58	147

Tab. 3

Nicht jede Phencarbamid- oder Kochsalzinjektion war aus technischen

Gründen tokometrisch auswertbar. Andererseits erhielten mehrere Patientinnen im Verlaufe der Geburt eine oder zwei Nachinjektionen, so daß die Zahl der Injektionen in Tabelle 4 nicht mit derjenigen der Patientinnen identisch ist.

Auswertbare Injektionen

	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
Phencarbamid i. m.	35	28	63
Phencarbamid i. v.	44	19	63
NaCl-Kontr.	8	11	19
Insgesamt	87	58	145

Tab. 4

3. Registrierung des Geburtsverlaufes im Partogramm nach klinischen Gesichtspunkten:

Um die Wirkungsweise des Präparates zu charakterisieren, wurden die Geburtsverläufe eines größeren Geburtenkollektives klinisch beobachtet und mit einem unbehandelten Kollektiv verglichen (40; 50; 68). Dabei wurden folgende Untersuchungen durchgeführt und im Partogramm nach SCHWALM (60) aufgezeichnet:

- a) Beobachtung des Geburtsverlaufes 30 Minuten vor bis 120 Minuten nach der Phencarbamidinjektion.
- b) Registrierung der einzelnen Geburtsperioden und der Gesamtgeburtsdauer nach Phencarbamidapplikation.
- c) Beobachtung der Häufigkeit mütterlicher und kindlicher Komplikationen im Zusammenhang mit der Medikation.
- d) Untersuchung der mütterlichen Kreislaufverhältnisse und der kindlichen Herztonfrequenz.

Das Partogramm ermöglicht die graphische Darstellung des Gesamtgeburtsverlaufes durch zeitsynchrone Aufzeichnung folgender verschiede-

ner Parameter:

Wehenbeginn, Anzahl und Intensität der Wehen, Muttermundsweite, Tiefertreten des kindlichen Kopfes, fetale Herztonfrequenz pro Minute, Medikation, Zeitpunkt des Fruchtblasensprunges sowie besondere Geburtsereignisse wie z. B. vaginale Untersuchung, Mikrobiutentnahme bei drohender intrauteriner Asphyxie, Anlegen eines Forceps, Vorname einer Vakuumextraktion oder einer Sectio caesarea abdominalis usw. Die Abbildungen 3. und 3. a) zeigen die Reproduktionen eines Geburtsverlaufes im Partogramm.

Auswertung der Partogramme:

Aus dem Partogramm sind folgende Kriterien für eine direkte Geburtsbeeinflussung ablesbar: die während einer Stunde nach der Applikation resultierende Veränderung der Cervixweite und das Tiefertreten des kindlichen Kopfes.

Um Schwankungen in der Beurteilung der Cervixweite auszuschließen, wurden sämtliche rectalen Untersuchungen vom gleichen Untersucher vorgenommen. Die zwischen zwei Untersuchungen liegende Zeitspanne betrug jeweils maximal eine Stunde.

Abbildung 2. zeigt denjenigen Teil des Partogrammes, der die Veränderungen der Muttermundsweite veranschaulicht. Auf der Abszisse wird der jeweilige Zeitpunkt, auf der Ordinate die zu diesem Zeitpunkt registrierte Muttermundsweite aufgetragen. Verbindet man die erhaltenen Punkte, so erhält man eine Kurve, die Aufschluß über den Fortschritt der Cervixeröffnung gibt.

Eine Beschleunigung ist zu konstatieren, wenn sich der von der Kurve gebildete Winkel (s. Abb.) verringert, eine Verzögerung, wenn er sich erweitert. Im Zusammenhang mit der Phencarbamidinjektion können so Rückschlüsse auf deren Wirksamkeit auf diesen Geburtsfaktor gezogen werden.

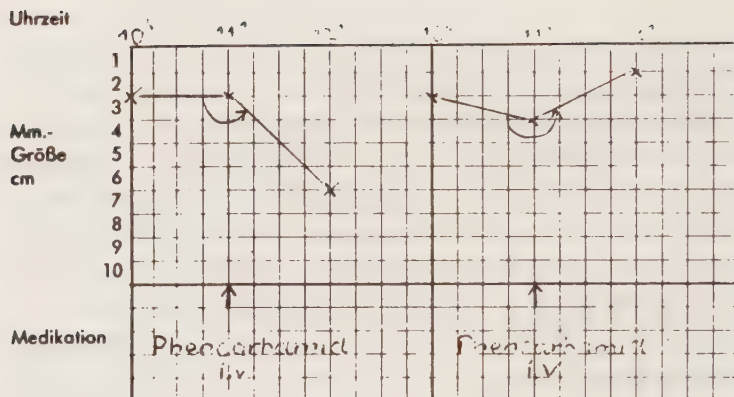


Abb. 2

4. Beurteilung des Wehenverlaufes durch tokographische Messungen:

In den Mittelpunkt der Untersuchungen wurden die tokographischen Messungen gestellt, da nur auf diesem Wege annähernd objektive und repräsentative Aussagen zur Differenzierung der Wirkungsweise des Präparates zu treffen waren.

Unter Tokographie versteht man die kontinuierliche Registrierung der Wehentätigkeit im Verlaufe der Geburt. Die Aufzeichnung des Wehenablaufes erfolgt als fortlaufende Kurve, die über folgende Wehenqualitäten Aufschluß gibt: Wehenfrequenz, -dauer und -amplitude sowie Dauer der Wehenpause.

Die Registrierung und Aufzeichnung erfolgte mithilfe eines Gerätes, das fotoelektrisch die rhythmischen Uteruskontraktionen erfaßt und aufzeichnet.

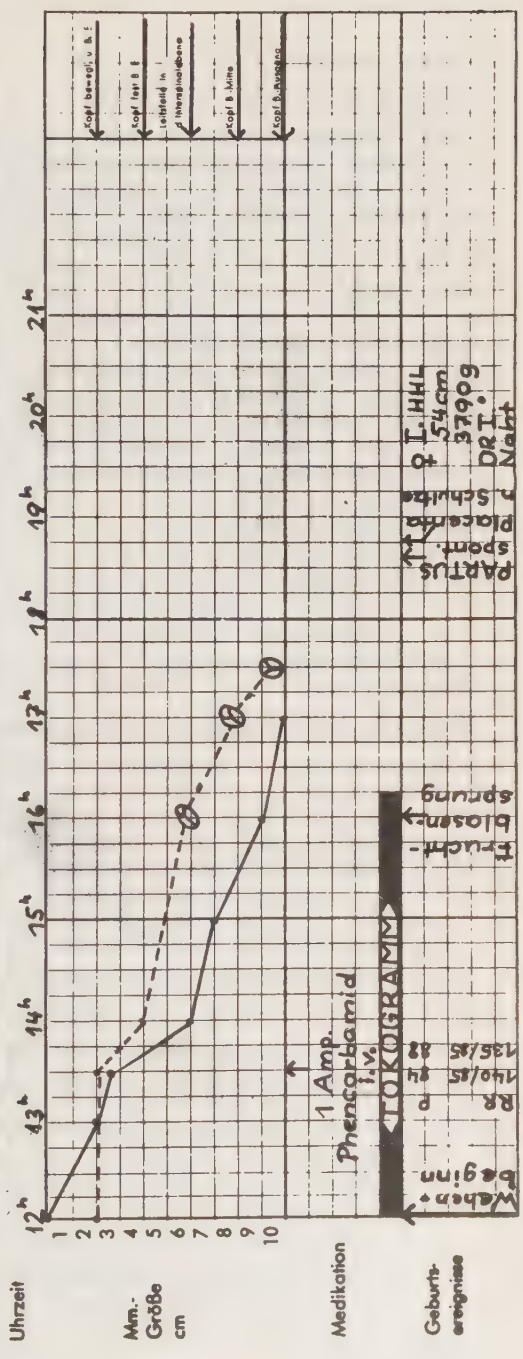
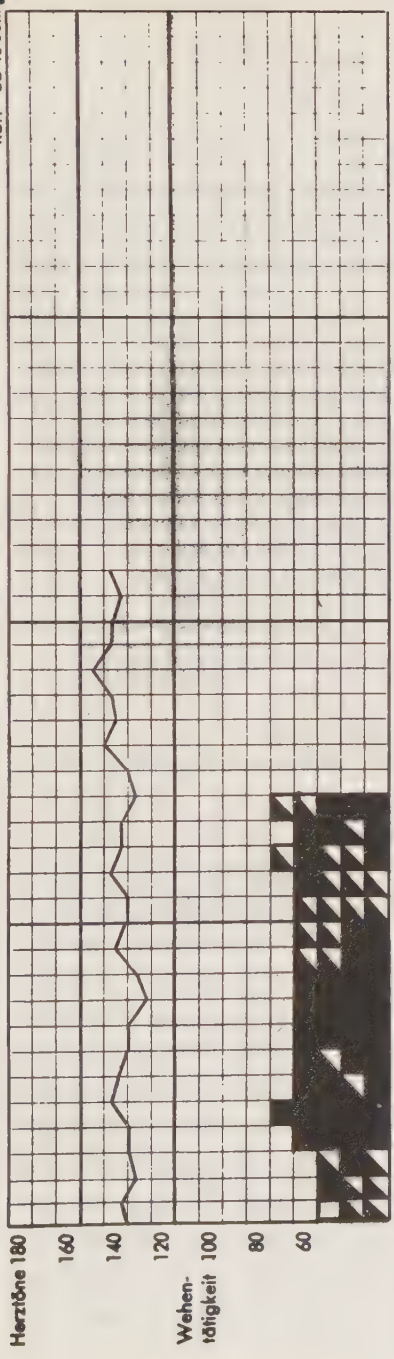
Neben zahlreichen anderen beschriebenen Geräten (18; 19; 51; 65) finden heute vor allem folgende Tokometer Verwendung:

1. Der Sklerometer (erstmalig beschrieben von LORAND 1933 (34; 36; 37).

Abb. 3

Grün: 1-19 Sek.
Blau: 20-39 Sek.
Rot: ab 40 Sek.

Name: G.T. (4687/66) Alter: 28 J. Para: I Datum 10. XII. 66



Applikationsart: ~~1.v.~~ i.v.
Einzeldosis: ...¹.Amp. zu 2 ml (4 mg)
evtl. Wiederholung der Injektion --
wie oft: in welchen Abständen:
Applikation bei Muttermundgrösse von: 2 - 3 cm
Wirkungseintritt nach⁸ min.
Wirkungsdauer:⁹⁰ min.Std.
Dauer der Eröffnungsperiode: 5^h20'
Dauer der Austreibungsperiode: 50'
Gesamte Geburtsdauer: 6^h20'
Beeinflussung der Wehentätigkeit: Wehenfrequenz =
Blutverlust: 100 ml Wehendauer +
Wehenamplitude +
Nebenwirkungen: geringfügige RR - Depression
und Pulsfrequenzerhöhung
Zustand des Neugeborenen: normal (APGAR - Schema : 10 nach 1' u. 5'
Anwendung bei sonstigen geburtshilflichen Eingriffen: --
bei welchen:

Allgemeine Beurteilung: Fördernder Einfluß auf Cervixeröff-
nung und Tieferetreten des kindli-
chen Kopfes. Verkürzung der Gesamt-
geburtszeit sowie der einzelnen Ge-
burtsperioden.

Unterschrift

Klinikstempel

Abb. 3a

2. Der Dynamometer (REYNOLDS 1948) (52).

Zu den vorliegenden Untersuchungen wurde der für die externe Tokometrie konstruierte, schwerelos registrierende Tokodynamometer ST 3 s 130 der Firma SCHWARZER (München) verwendet.

Im Gegensatz zum Sklerometer, bei dem die Härte, d. h. die elastische Gegenkraft gemessen wird, die der Uterus einem einsinkenden Stempel entgegensetzt, registriert der Dynamometer die durch die Wehen verursachten Druckschwankungen der Uteruswand durch eine Abtastpelotte auf der Bauchdecke.

Die Umsetzung der Druckwerte im Abtaster erfolgt auf fotoelektrischer Basis. Die durch die Wehentätigkeit verursachten Druckänderungen bewirken in der Abtastpelotte eine Veränderung der Ausgangsspannung. Durch Unterdrückung unerwünschter Grundspannungen ist eine weitgehend unverzerrte Reproduktion des Wehenablaufes gewährleistet.

Die Registrierung der Potentiale erfolgt nach dem SCHWARZER - Trokenschreibverfahren im SCHWARZER - Physioskripten.

Die Gebärenden wurden so gelagert, daß eine bequeme Rückenlage für die Dauer der Wehenmessungen eingehalten werden konnte. Weiterhin wurde darauf geachtet, daß sich der Uterus genau in der Mittellinie befand und nicht nach lateral abkippte, was besonders bei Mehrgebärenden oft eintritt und nur durch konsequentes Einhalten der Rückenlage vermeidbar ist.

Die Ableitung erfolgte durch Aufsetzen des Abtasters genau auf der Linea alba, 3 Querfinger oberhalb des Nabels, wo er durch Leukoplaststreifen lose fixiert wurde. Dabei wurde vermieden, daß der Abtaster Kontakt zu einem harten Kindsteil erhielt, was zu Verzerrungen in der Kurvenwiedergabe führen kann.

Diese Kautelen wurden während der Messungen mehrfach überprüft. Der Abtaster wurde mit zwei Gewichten à 500 g belastet, die, an einem Hanfgurt befestigt, zu beiden Seiten des Kreißbettes herabhingen.

Auswertung der tokographischen Wehenkurven:

Auf dem SCHWARZER - Meßpapier repräsentieren 2,5 cm 2 Minuten; 1,25 cm entsprechen also einer Minute, 1 cm demnach 48 Sekunden.

Erfaßt wurden folgende Wehenqualitäten: Frequenz (jeweils pro 15 Minuten), Wehendauer und Wehenamplitude. Frequenz und Dauer stellen Absolutwerte dar. Für die Wehenamplitude hingegen gilt folgende Einschränkung: Der Zahlenwert für diese Wehenqualität ist abhängig von mehreren individuellen Faktoren wie Konstitution (Adipositas!, Elastizität der Bauchdecken), Kindslage, Atemexkursionen usw. Der Wert ist daher nur relativ, d. h. seine Angabe in cm ist nicht analog einem entsprechenden Druck in mm Hg.

D = Wehendauer

A = Wehenamplitude



Abb. 1

Zur Auswertung der tokographischen Kurven wurde bei allen Patientinnen die Frequenz pro 15 Min. ausgezählt und die Wehendauer und Wehenamplitude fortlaufend über Zeiträume von jeweils 15 Min. in cm ausgemessen. Darauf wurde aus der Summe dieser Werte pro Zeiteinheit das arithmetische Mittel gebildet. Aufgrund dieser Mittelwerte wurden für jede Patientin Kurven der betreffenden Wehenqualität (Frequenz, Dauer und Amplitude) aufgezeichnet, die den Verlauf vor und nach der Injektion repräsentierten.

Aus den Werten vor und denjenigen nach der Injektion wurde wiederum der arithmetische Durchschnittswert ermittelt. Eine eindeutige Abweichung gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 2 mm bzw. min-

destens 2 Wehen pro Viertelstunde (Frequenz) nach oben oder unten wurde als Anstieg bzw. Abfall der betreffenden Wehenqualität gewertet.

Alle Fälle, die in bezug auf eine Wehenqualität, also auf Wehenfrequenz, -dauer oder -amplitude in gleicher Weise reagierten, wurden jeweils zu Gruppen zusammengefaßt.

In jedem Einzelfall wurde aus den Zahlenwerten vor der Injektion das arithmetische Mittel gebildet und dieses dann gleich 100 % gesetzt.

Die nach der Injektion resultierenden Werte wurden dann in % des jeweiligen Ausgangswertes umgerechnet.

Nachdem so für alle Einzelkurven ein gemeinsamer Ausgangswert gefunden war (100 %), konnte aus den Kurvenwerten der gleichsinnig reagierenden Patientinnen für die einander entsprechenden Zeitabschnitte nach der Injektion ebenfalls das arithmetische Mittel bestimmt werden. Die daraus resultierenden Werte und Kurven der einzelnen Reaktionstypen geben also für den jeweiligen Zeitpunkt immer das durchschnittliche Maß der vorliegenden Reaktion an.

Auch Wirkungseintritt und -ende der Injektion lassen sich aus den so gewonnenen Werten und Kurven gut ablesen.

In den meisten Fällen wurde bei einer Muttermundsweite von 2 - 4 cm nach 30 Minuten tokographischer Vorkontrolle eine Ampulle (= 4,4 mg) Phencarbamid i. m. oder i. v. injiziert. Einige Frauen erhielten nach mehr als 2 Stunden nochmals Phencarbamid oder auch ein anderes Spasmolyticum, was bei der Berechnung der Geburtsdauer berücksichtigt wurde. Diese Fälle wurden jedoch zur Berechnung der durchschnittlichen Geburtsdauer nicht herangezogen.

Unmittelbar vor und nach der Injektion erfolgte eine Blutdruck- und Pulskontrolle zur Feststellung etwaiger Kreislaufirregularitäten. Während 2 - 3 Stunden im Anschluß an die Applikation wurde der weitere Wehenverlauf tokographisch registriert und die Tokogramme, wie oben

ausgeführt, ausgemessen und ausgewertet und dann in Reaktionsgruppen zusammengefaßt, die sich folgendermaßen untergliedern:

1. Anstieg (Frequenzerhöhung, Verlängerung der Wehendauer, Amplitudenerhöhung).
2. Abfall (Frequenzverminderung, Verkürzung der Wehendauer, Amplitudenerniedrigung).
3. Keine Veränderung.

Weiterhin wurden zeitlich Wirkungseintritt und -ende genau registriert und bei jedem der Fälle, die eine eindeutige Reaktion zeigten, festgehalten.

Um objektive Vergleichsmöglichkeiten zu erhalten, wurden bei weiteren Patientinnen Kontrolluntersuchungen mit intravenösen Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen, bei denen die tokiographischen Messungen wie oben beschrieben durchgeführt wurden.

5. Statistik:

Zur Signifikanzberechnung der gefundenen Werte für die Reaktionstypenverteilung wurde bei den einzelnen Wehenqualitäten der Zeichentest angewendet.

Für die Sicherung der Signifikanz der zeitlichen Verläufe bei den jeweiligen Reaktionstypen sowie für die Berechnung der Vertrauensgrenzen für die Verkürzung der Geburtsdauer und der einzelnen Geburtsperioden durch Phencarbamid wurde der t-Test nach STUDENT (15; 17; 53) herangezogen.

In der Paar - Analyse wurden jeweils durchgeführt:

1. Berechnung des Mittelwertes der Differenzen ($\bar{X}_D$) zwischen den Einzelwerten eines Paares.
2. Die Schätzung der Standard - Abweichung der Differenzen (S_D).

3. Die Schätzung der Streuung des Mittelwertes der Differenzen ($S_{\mathbf{X}D}$).
4. Die Berechnung von t .
5. Die Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Eintreffens der Resultate (p).

III. ERGEBNISSE

1. Klinische Ergebnisse (Auswertung der Partogramme)

A. Kochsalzkontrollen

Es wurden nur die 22 Partogramme der 9 Erst- und 13 Mehrgebärenden ausgewertet, die lediglich physiologische Kochsalzlösung - als Placebo - erhalten hatten.

1. Geburtsdauer bei Kochsalzapplikation:

Bei den 9 Erstgebärenden betrug die durchschnittliche Gesamtgeburtszeit $13^{\text{h}}28'$ (Eröffnungsperiode : $11^{\text{h}}53'$; Austreibungsperiode : $1^{\text{h}}27'$; Plazentarperiode : $8'$). Bei den 13 Mehrgebärenden betrug die Gesamtgeburtszeit $8^{\text{h}}19'$. Eröffnungsperiode : $7^{\text{h}}37'$; Austreibungsperiode : $33'$; Plazentarperiode : $9'$.

Eine Gegenüberstellung dieser Werte mit den für Phencarbamid errechneten Daten sowie mit je einem behandelten und einem unbehandelten Kollektiv aus der Literatur (8; 40; 50; 68) findet sich in der später folgenden Tab. 5.

2. Geburtsfortschritt bei Kochsalzapplikation:

Ein Geburtsfortschritt im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Injektion von physiologischer Kochsalzlösung war nicht zu verzeichnen.

3. Cervixeröffnung und Kochsalzmedikation:

Eine Beeinflussung der Cervixeröffnung durch die Kochsalzinjektion war nicht ersichtlich.

4. Tiefertreten des kindlichen Kopfes unter Kochsalzmedikation:

In keinem der Fälle trat der kindliche Kopf im Zusammenhang mit der Kochsalzinjektion merkbar tiefer.

5. Mütterliche Kreislaufsituation unter Kochsalzmedikation:

Bei 4 Erstgebärenden und bei 2 Mehrgebärenden waren

flüchtige Blutdruck- und Pulsschwankungen zu verzeichnen. Es handelte sich dabei um systolische Blutdruckerhöhungen von 5 - 10 mmHg und um Pulsbeschleunigungen bis zu 12 Schlägen pro Minute. Diese Erscheinungen glichen sich in allen Fällen nach spätestens 3 Minuten aus.

6. Kochsalzinjektion und fetale Herztonfrequenz:

Veränderungen der fetalen Herztonfrequenz im zeitlichen Zusammenhang mit der Kochsalzinjektion wurden in keinem der Fälle beobachtet.

7. Kochsalzinjektion und Nebenwirkungen:

Überraschenderweise traten trotz der erwiesenen Unwirksamkeit von physiologischer Kochsalzlösung (69; 70) kurz nach deren Injektion in 3 Fällen (12, 5 %) Schwindel und in einem Fall (4, 15 %) Benommenheit auf. Beide Werte sind nach dem Zeichentest signifikant mit 0,01 %.

Keine Nebenwirkungen zeigten die übrigen 20 Kontrollfälle (83, 35 %), ebenfalls signifikant mit 0,01 %.

8. Kochsalzinjektion und Lösungsblutung:

Eine Beeinflussung der Lösungsblutung durch die Injektion von physiologischer Kochsalzlösung war nicht festzustellen. Die durchschnittliche Blutmenge betrug bei den Kontrollfällen 95 ml.

B. Phencarbamidmedikation

1. Der Einfluß von Phencarbamid auf die Geburtsdauer:

Da für diesen Parameter der gesamte Geburtsverlauf bedeutsam war, wurden hierfür nur die 66 Fälle ausgewertet, die lediglich Phencarbamid erhalten hatten.

Den errechneten Durchschnittszeiten wurden als Vergleichsmaßstab Normalwerte aus der Literatur zugrunde gelegt (8; 40; 50; 68). In Tab. 5 werden gegenübergestellt: Die

Gesamtgeburtszeiten und die einzelnen Geburtsperioden von Erst- und Mehrgebärenden unter 1. Kochsalzmedikation, 2. Phencarbamidmedikation, 3. keinerlei Medikation (40; 50; 68) und 4. unterschiedlicher Medikation (8). Das unter 4. angeführte Kollektiv entstammt der eigenen Klinik und wurde zumeist mit den Präparaten DOLANTIN und EFOSIN behandelt.

a) Erstgebärende

Gegenüber den Angaben von H. MARTIUS (40), PSCHYREMBEL (50) und STOECKEL (68) betrug die Verkürzung der Eröffnungsperiode $5^h18'$ (34, 3 %) und gegenüber BRUNTSCH, HAMMERSTEIN, THOMASCHECK und ZIELSKE $3^h18'$ (24, 6%). Die Verkürzung der Austreibungsperiode unter Phencarbamidmedikation betrug im Vergleich zu den erstgenannten $66'$ (44 %) und zu den Autoren der eigenen Klinik (BRUNTSCH et al.) $21'$ (21 %).

Die Gesamtgeburtsdauer war bei den mit Phencarbamid behandelten Patientinnen verkürzt um $7^h44'$ (39, 6 %) gegenüber den ersteren und um $3^h14'$ (21, 5 %) gegenüber den letzteren.

b) Mehrgebärende

Gegenüber allen genannten Autoren war die Eröffnungsperiode bei Mehrgebärenden verkürzt um $81'$ (19, 5 %).

Die Austreibungsperiode war verkürzt um $32'$ (71 %) bzw. $17'$ (56, 7 %).

Die Verkürzung der Gesamtgeburtsdauer betrug gegenüber den unbehandelten Kollektiven (40; 50; 68) $4^h12'$ (38, 4 %) und gegenüber dem behandelten Kollektiv der eigenen Klinik (8) $72'$ (15 %).

Auch die Geburtszeiten der Kochsalzkontrollfälle liegen im Vergleich zu den übrigen Kollektiven relativ günstig, wie aus Tab. 5 hervorgeht.

Während jedoch bei den Erstgebärenden durchweg eine Verkürzung der einzelnen Geburtsperioden sowie der Gesamtzeit im Vergleich mit den o. a. Literaturangaben zu konstatieren ist, zeigt sich bei den Mehrgebärenden gegenüber dem unbehandelten und dem behandelten Kollektiv eine geringfügige Verlängerung der Eröffnungsperiode um 4 %. Eine Verlängerung der Austreibungsperiode um 10 % fand sich gegenüber dem klinikeigenen behandelten Kollektiv, desgleichen eine Verlängerung um 4 % der Gesamtgeburtsdauer dieses Kollektives.

Geburtsdauer und einzelne Geburtsperioden unter Kochsalz, Phencarbamid, ohne Medikation und mit anderen Spasmolytica

Erstgebärende

	Eröffnungs- periode	Austreibungs- periode	Gesamt- dauer
Kochsalz	11 ^h 53'	1 ^h 27'	13 ^h 28'
Phencarbamid	10 ^h 12'	1 ^h 24'	11 ^h 46'
MARTIUS, H. ; PSCHYREMBEL; STOECKEL	13 - 18 ^h	2 - 3 ^h	15 - 24 ^h
BRUNTSCH, HAMMERSTEIN, THOMASCHECK u. ZIELSKE	13 - 14 ^h	1 ^h 30' - 2 ^h	14 - 16 ^h

Mehrgebärende

Kochsalz	7 ^h 37'	33'	8 ^h 19'
Phencarbamid	5 ^h 39'	12' 42"	6 ^h 48'
MARTIUS, H. ; PSCHYREMBEL; STOECKEL	6 - 8 ^h	30 - 60'	10 - 12 ^h
BRUNTSCH, HAMMERSTEIN, THOMASCHECK u. ZIELSKE	5 - 9 ^h	20 - 40'	6 - 10 ^h

Tab. 5

2. Der Einfluß von Phencarbamid auf den Geburtsfortschritt

Hierbei wurde lediglich ein begrenzter Geburtsabschnitt im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Phencarbamidinjektion beobachtet (1/2 Stunde vor und 1 Stunde nach der Injektion). Daher konnten auch diejenigen Geburten zur Auswertung herangezogen werden, die im weiteren Geburtsverlauf noch andere Spasmolytica erhalten hatten (insgesamt 123 Fälle).

3. Einfluß von Phencarbamid auf die Cervixeröffnung

Eine Beschleunigung der Cervixeröffnung trat bei Erstgebärenden in 17 Fällen (21,8 %) auf (nicht signifikant nach dem Zeichentest), bei Mehrgebärenden in 13 Fällen (28,8 %), signifikant mit 0,01 %. Insgesamt fand sich also bei Erst- und Mehrgebärenden eine Beschleunigung in 30 Fällen (signifikant mit 0,01 %).

Eine Verlangsamung der Cervixeröffnung zeigte sich bei den Erstgebärenden in 9 Fällen (11,5 %), nicht signifikant, und bei Mehrgebärenden in einem Fall (2,4 %), signifikant mit 0,01 %. Die Verlangsamung trat demnach auf in insgesamt 10 Fällen; das entspricht einer Signifikanz von 0,01 %.

Unverändert schritt die Cervixeröffnung fort bei 52 (66,7 %) der Erstgebärenden (signifikant mit 0,01 %, und bei 31 (68,8 %) der Mehrgebärenden, ebenfalls signifikant mit 0,01 %. Insgesamt zeigte sich also ein unveränderter Verlauf in 83 Fällen (signifikant mit 0,01 %). (S. Tab. 6)

Beeinflussung der Cervixeröffnung

	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
Beschleunigung	17 (21,8 %)	13 (28,8 %)	30 (25,3 %)
Verlangsamung	9 (11,5 %)	1 (2,4 %)	10 (7,0 %)
keine Veränderung	52 (66,7 %)	31 (68,8 %)	83 (67,7 %)
Insgesamt	78 (100 %)	45 (100 %)	123 (100 %)

Tab. 6

4. Einfluß von Phencarbamid auf das Tiefertreten des kindlichen Kopfes

Das Tiefertreten des kindlichen Kopfes wurde beschleunigt bei Erstgebärenden in 23 Fällen (29,5 %), nicht signifikant nach dem Zeichentest (ZT), bei Mehrgebärenden in 23 Fällen (51,1 %), signifikant mit 0,01 %, also insgesamt bei 46 Patientinnen (40,3 %) mit einer Signifikanz von 0,05 %.

Eine Verzögerung beim Tiefertreten des Kindeskopfes zeigte sich bei 9 Erstgebärenden (11,5 %), nicht signifikant, und bei keiner Mehrgebärenden, somit insgesamt bei 9 Fällen (5,7 %), signifikant mit 0,01 %. Unverändert verlief die Entwicklung bei 46 Erstgebärenden (59,0 %), nicht signifikant, und bei 22 Mehrgebärenden (48,9 %), nicht signifikant, also insgesamt bei 68 Patientinnen (54 %) , ebenfalls nicht signifikant. (S. Tab. 7).

Beeinflussung des Tiefertretens des kindlichen Kopfes durch Phencarbamid

	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
Beschleunigung	23 (29,5 %)	23 (51,1 %)	46 (40,3 %)
Verlangsamung	9 (11,5 %)	--	9 (5,7 %)
keine Veränderung	46 (59,0 %)	22 (48,9 %)	68 (54,0 %)
Insgesamt	78 (100 %)	45 (100 %)	123 (100 %)

Tab. 7

5. Einfluß von Phencarbamid auf die mütterliche Kreislaufsituation

Die Pulsfrequenz stieg bei den Erstgebärenden an (um mehr als 12 Schläge pro Minute) in 33 Fällen (42,3 %), signifikant mit 0,01 %, und bei den Mehrgebärenden in 22 Fällen (48,9 %), ebenfalls signifikant mit 0,01 %, also insgesamt bei 55 Fällen (45,6 %).

Eine Pulsfrequenzverminderung trat dagegen weder bei Erst-, noch bei Mehrgebärenden auf.

Eine unveränderte Pulsfrequenz wiesen auf: 45 Erstgebärende (57,7 %), nicht signifikant, und 23 Mehrgebärende (51,1 %), ebenfalls nicht signifikant, insgesamt also 68 Fälle (54,4 %), nicht signifikant. (S. Tab. 8)

Beeinflussung der Pulsfrequenz durch Phencarbamid

	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
Beschleunigung	33 (42,3 %)	22 (48,9 %)	55 (45,6 %)
Verlangsamung	--	--	--
keine Veränderung	45 (57,7 %)	23 (51,1 %)	23 (54,4 %)
Insgesamt	78 (100 %)	45 (100 %)	123 (100 %)

Tab. 8

Der Blutdruck stieg an (um mindestens 5 mm Hg) bei 12 Erstgebärenden (15,4 %), nicht signifikant, und bei 7 Mehrgebärenden (15,6 %), nicht signifikant, also insgesamt in 19 Fällen (15,5 %), ebenfalls nicht signifikant.

Ein Blutdruckabfall zeigte sich bei 11 Erstgebärenden (14,1 %), nicht signifikant, und bei 11 Mehrgebärenden (24,4 %), nicht signifikant, also insgesamt in 22 Fällen (19,3 %).

Unverändert blieb der Blutdruck bei 55 Erstgebärenden (70,4 %) und bei 27 Mehrgebärenden (60,0 %), insgesamt also in 82 Fällen, signifikant mit 0,01 % (s. Tab. 9).

Beeinflussung des Blutdruckes durch Phencarbamid

	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
Erhöhung	12 (15,4 %)	7 (15,6 %)	19 (15,5 %)
Erniedrigung	11 (14,1 %)	11 (24,4 %)	22 (19,3 %)
keine Veränderung	55 (70,4 %)	27 (60,0 %)	82 (65,2 %)
Insgesamt	78 (100 %)	45 (100 %)	123 (100 %)

Tab. 9

Die Blutdruck- und Pulserhöhung bzw. -erniedrigung traten bei i. m. Injektion nach ca. 15 - 25 Minuten, bei i. v. Injektion nach etwa 5 - 10 Minuten auf.

6. Einfluß von Phencarbamid auf die kindliche Herztonfrequenz

Über 160 Schläge pro Minute stiegen die fetalen Herztöne an in 3 Fällen bei Erstgebärenden (3,8 %) und einmal bei den Mehrgebärenden (2,2 %), also in insgesamt 4 Fällen (3,0 %), mit einer Signifikanz von 0,05 %. In keinem Fall zeigte sich bei Erst- oder Mehrgebärenden im direkten Zusammenhang mit der Phencarbamidinjektion ein Absinken der fetalen Herztonfrequenz unter 120/Minute.

Unverändert blieb die kindliche Herztonfrequenz bei 75 der Erstgebärenden (96,2 %) und bei 44 der Mehrgebärenden (97,8 %), also insgesamt in 119 Fällen (97,0 %), signifikant mit 0,05 %. (S. Tab. 10)

Beeinflussung der fetalen Herztonfrequenz durch Phencarbamid

	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
Anstieg über 160/Minute	3 (3,8 %)	1 (2,2 %)	4 (3,0 %)
Abfall unter 120/Minute	--	--	--
keine Veränderung	75 (96,2 %)	44 (97,8 %)	119 (97,0 %)
Insgesamt	78 (100 %)	45 (100 %)	123 (100 %)

Tab. 10

7. Nebenwirkungen

a) Nach i. m. Applikation von Phencarbamid

Schwindel zeigte sich bei 5 Erstgebärenden (14,3 %) und bei 4 Mehrgebärenden (14,3 %), insgesamt also bei 9 Patientinnen (14,3 %).

Benommenheit verspürten 4 Erstgebärende (11,4 %) und 1 Mehrgebärende (3,6 %), somit insgesamt 5 Gebärende (7,9 %).

Emesis trat auf bei 1 Erstgebärenden (2,9 %), sowie einer Mehrgebärenden (3,6 %), also insgesamt in 2 Fällen (3,2 %).

Paraesthesien der Extremitäten traten lediglich bei 1 Erstgebärenden auf (2,9 %), auf die Gesamtzahl bezogen also in 1,6 %.

Ohne jede Nebenwirkung blieb die intramuskuläre Phencarbamidinjektion bei 24 Erstgebärenden (68,5 %) und bei 22 Mehrgebärenden (78,5 %), insgesamt also bei 46 Frauen (73,0 %). Dieser Wert ist signifikant mit 0,05 %. (S. Tabelle 11)

Für weitere bei einem Anticholinergicum zu erwartende Nebenerscheinungen wie Mundtrockenheit, antiemetische Wirkung oder Verminderung des Blasen- und Darmtonus fand sich kein Anhalt.

Nebenwirkungen nach i. m. Phencarbamidinjektion

	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
Schwindel	5 (14,3 %)	4 (14,3 %)	9 (14,3 %)
Benommenheit	4 (11,4 %)	1 (3,6 %)	5 (7,9 %)
Emesis	1 (2,9 %)	1 (3,6 %)	2 (3,2 %)
Paraesthesien der Extremitäten	1 (2,9 %)	--	1 (1,6 %)
keine Nebenwirkungen	24 (68,5 %)	22 (78,5 %)	46 (73,0 %)
Insgesamt	35 (100 %)	28 (100 %)	63 (100 %)

Tab. 11

b) Nebenwirkungen nach i. v. Applikation von Phencarbamid

Schwindel zeigte sich bei 9 Erstgebärenden (20,2%) und bei 8 Mehrgebärenden (42,0%), zusammen also in 17 Fällen (27,0%).

Benommenheit wurde angegeben von 4 Erstgebärenden (9,1%) und 2 Mehrgebärenden (10,5%), insgesamt demnach von 6 Frauen (9,5%).

Emesis trat auf bei 4 Erstgebärenden (9,1%) und bei 2 Mehrgebärenden-

den (10,5%), zusammen also in 6 Fällen (9,5%).

Im Gefolge von i. v. Injektionen wurden keine Paraesthesien bei Erst- oder Mehrgebärenden registriert.

Keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravenösen Escorpalininjektion verspürten 27 Erstgebärende (61,2%) sowie 7 Mehrgebärende (37,0%), also insgesamt 34 Patientinnen (54,0%).

Eine Signifikanz war bei den angeführten Werten zumeist nicht feststellbar. (S. Tabelle 12.)

Nebenwirkungen nach i. v. Injektion von Phencarbamid

	Erstgebärende	Mehrgebärende	Insgesamt
Schwindel	9 (20,2%)	8 (42,0%)	17 (27,0%)
Benommenheit	4 (9,1%)	2 (10,5%)	6 (9,5%)
Emesis	4 (9,1%)	2 (10,5%)	6 (9,5%)
Paraesthesien der Extremitäten	--	--	--
Keine Nebenwirkung	27 (61,6%)	7 (37,0%)	34 (54,0%)
Insgesamt	44 (100%)	19 (100%)	63 (100%)

Tab. 12

8. Der Einfluß von Phencarbamid auf die Placentarlösungsblutung

Auch hier kamen die 66 Fälle zur Auswertung, die lediglich Phencarbamid erhalten hatten. Davon wurde bei 61 (92,5%) ein normaler Blutverlust beobachtet werden (errechneter Durchschnittswert: 93,6 ml; Klinikdurchschnitt: 100 ml).

In 5 Fällen (7,5%) traten Uterusatonien bzw. Lösungsblutungen auf, bei denen Blutverluste bis zu 800 ml gemessen wurden. (In der Jahresstatistik der eigenen Klinik aus dem Jahre 1964 betrug der Durchschnitt der Blutungen bis zu 800 ml 226 von 2620 Fällen = 8,6%). Gegenüber

diesem Wert besteht keine signifikante Abweichung (15). Auf keinen Fall jedoch ist nach den vorliegenden Ergebnissen eine mögliche Erhöhung der Blutungsrate zu befürchten.

9. Abnorme Geburtsverläufe

Im vorliegenden Untersuchungsgut wurden 8 Geburten operativ beendet, davon 2 durch Sectio caesarea abdominalis und die übrigen 6 durch Vakuumextraktion. Hierbei handelte es sich in allen Fällen um Erstgebärende.

Im Folgenden soll kurz die Kasuistik dieser Entbindungen skizziert werden.

a) Beendigung der Geburt durch Sectio caes. abd.

Bei G. H., einer 32jährigen I. Para, bestand ein Mißverhältnis zwischen Becken und kindlichem Kopf. Zusätzlich stellte sich eine sekundäre Wehenschwäche ein. Daraufhin operative Entbindung.

Bei R. E., einer 29jährigen I. Para, deren Gravidität bereits um 12 Tage übertragen war, drohte intrauterine Asphyxie. Daher erfolgte ebenfalls eine abdominale Schnittentbindung.

b) Geburtsbeendigung durch Vakuumextraktion

D. F., eine 22jährige I. Para, wies einen protrahierten Geburtsverlauf auf, der durch eine sekundäre Wehenschwäche noch kompliziert wurde und zum Geburtsstillstand auf Beckenboden (BB) führte. Deshalb erfolgte die Vakuumextraktion (VE) von BB. Im Anschluß an diese Entbindung trat eine Uterusatonie mit einer Blutmenge von 800 ml auf, die jedoch schnell kupiert werden konnte.

Bei V. V., einer 28jährigen I. Para mit vorzeitigem Blasensprung trat infolge einer sekundären Wehenschwäche ein Geburtsstillstand zwischen Beckenmitte und Beckenboden ein. Auch hier erfolgte die operative Entbindung durch VE.

P. W., eine 27jährige I. Para, begann unter der Geburt zu fiebern und zeigte einen protrahierten Geburtsverlauf. Dazu kam schließlich eine drohende intrauterine Asphyxie. Daher VE von BB.

R. Sch., eine 30jährige I. Para, zeigte ebenfalls einen protrahierten Geburtsverlauf aufgrund einer sekundären Wehenschwäche. Auch hier stellte sich eine drohende intrauterine Asphyxie ein, woraufhin eine VE von BB durchgeführt wurde.

R. Z., eine 16jährige I. Para, wies ebenfalls einen protrahierten Geburtsverlauf auf. Nach dem mißglückten Versuch, eine Vakuumextraktion durchzuführen, gelang eine Spiegelentbindung.

Auch bei M. St., einer 26jährigen I. Para, wurde aufgrund einer sekundären Wehenschwäche eine VE von BB durchgeführt.

2. Tokographische Ergebnisse

A) Kochsalzkontrollfälle

Bei intravenöser Injektion von physiologischer Kochsalzlösung war eine pharmakologische Wirkung nicht zu erwarten, dementsprechend auch nicht eine Differenzierung dieser Wirkung bei Erst- und Mehrgebärenden. Daher wurde auch in der Auswertung auf eine derartige Unterscheidung verzichtet.

Überraschenderweise zeigten die Wehenqualitäten: Wehendauer und -amplitude in den meisten Fällen deutlich erkennbare Reaktionen unmittelbar nach der Kochsalzinjektion. Die ausgewerteten 19 Tokogramme werden in Tabelle 13 aufgeschlüsselt.

Mit einer Erhöhung der Wehenfrequenz reagierte lediglich 1 Patientin (5, 2%); eine Frequenzverminderung trat in keinem Falle auf. Unverändert blieb die Frequenz in den restlichen 18 Fällen (94, 8%). Diese Werte besitzen eine Signifikanz von 0,01%.

Mit einer Verlängerung der Wehendauer reagierten 6 Frauen (31, 6%),

mit einer Wehenverkürzung 7 Frauen (36,8%), und unverändert blieb diese Wehenqualität in 6 Fällen (31,6%). Diese Werte sind nicht signifikant.

Eine Erhöhung der Wehenamplitude trat auf in 7 Fällen (36,8%), eine Amplitudenverringernug in 10 Fällen (52,8%); gleich blieb die Amplitude lediglich in 2 Fällen (10,4%). Der letzte Wert ist signifikant mit 0,01 %. (S. Tabelle 13.)

Reaktion von 19 Gebärenden auf i. v. Kochsalzinjektion

	Frequenz	Dauer	Amplitude
Anstieg	1 (5, 2%)	6 (31, 6%)	7 (36, 8%)
Abfall	--	7 (36, 8%)	10 (52, 8%)
Keine Veränderung	18 (94, 8%)	6 (31, 6%)	2 (10, 4%)
Insgesamt	19 (100 %)	19 (100 %)	19 (100 %)

Tab. 13

Die folgenden Tabellen und Kurven veranschaulichen die errechneten Durchschnittswerte aus den jeweils während einer Viertelstunde registrierten und ausgemessenen Wehen.

So bedeutet z. B. t_{-30} den Durchschnittswert der Wehen, die von 30 - 15 Minuten vor der Injektion registriert wurden, in der betreffenden Wehenqualität.

Verlängerung der durchschnittlichen Wehendauer (Angabe in % des Ausgangswertes) unter Kochsalzmedikation in 6 Fällen (31,6 %)

t_{-30}	t_{-15}	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}	t_{120}
100%	100%	136%	106%	115%	102%	106%	121%	121%	--

Tab. 14 (s. Abb. 4)

Aus Tabelle 14 und Abbildung 4 geht hervor, daß die ermittelte Verlängerung der Wehendauer lediglich über einen Zeitraum bis 15 Minuten nach der Injektion anhielt. Innerhalb des folgenden Intervalles (15 - 30 Minuten nach der Injektion) fielen die Werte wieder in den Normbereich ab. Es handelte sich also offenbar um einen relativ flüchtigen Effekt. Im Übrigen ist diese Verlängerung um $0,2 \text{ cm} = 9,6 \text{ sec} = 36\%$ signifikant ($0,2 > p > 0,1$).

Eine Verkürzung der Wehendauer trat auf in 7 Fällen (36,8%). Aufschluß über deren Intensität geben Tabelle 15 und Abbildung 5. Wie auch bei der Verlängerung der Wehendauer hielt die Verkürzung dieser Wehenqualität nur bis 15 Minuten nach der Injektion an, jedoch zeigte die Verkürzung um $0,3 \text{ cm} = 14,4 \text{ Sekunden}$ nach dem t-Test eine Signifikanz von $0,1 > p > 0,05$.

Verkürzung der durchschnittlichen Wehendauer (Angabe in % des Ausgangswertes) unter Kochsalzmedikation in 7 Fällen (36,8%)

t_{-30}	t_{-15}	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}	t_{120}
100%	100%	82%	105%	93%	91%	100%	--	--	--

Tab. 15 (s. Abb. 5)

Eine Erhöhung der Wehenamplitude zeigte sich in 7 Fällen (36,8%). Wie Tabelle 16 und Abbildung 6 zeigen, hielt diese Entwicklung während der gesamten registrierten Zeit an, und zwar mit einer Signifikanz von $0,2 > p > 0,1$ nach STUDENT.

Verlängerung der durchschnittlichen Wehendauer nach
NaCl-Applikation in 6 Fällen (31.6%).

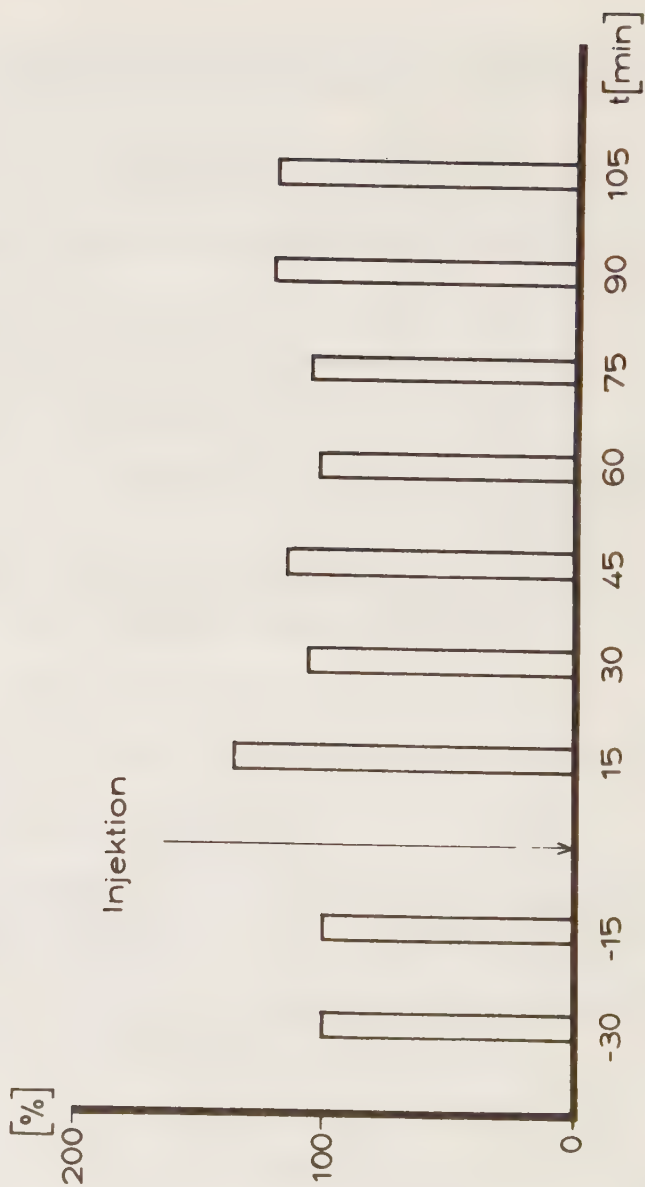


Abb. 4

Verkürzung der durchschnittlichen Wehendauer
nach NaCl-Applikation in 7 Fällen (36.8 %).

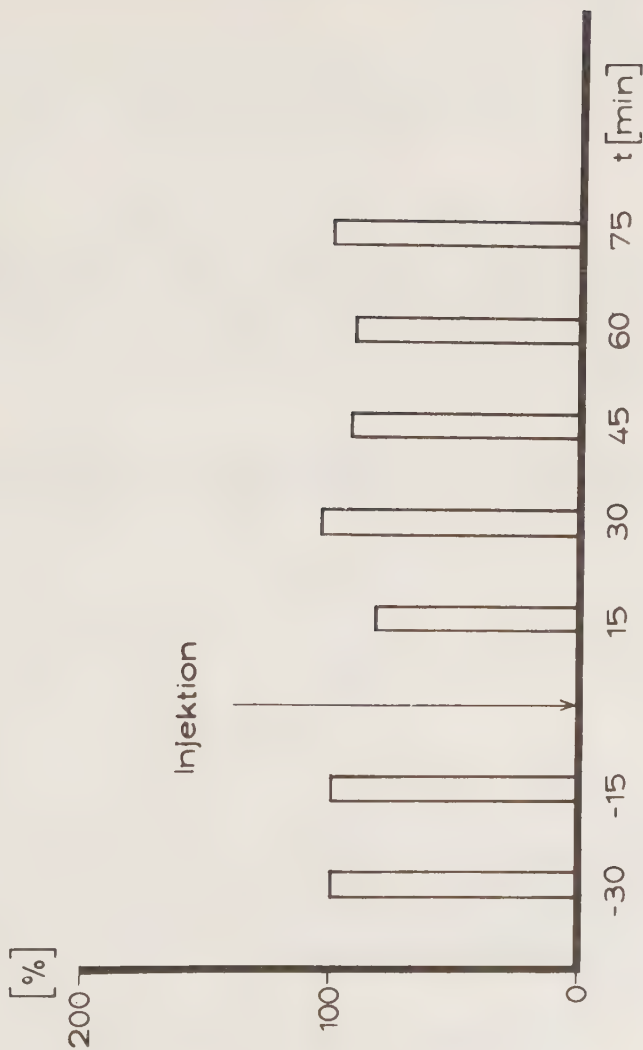


Abb. 5

Erhöhung der durchschnittlichen Wehenamplitude (Angabe in % des Ausgangswertes) unter Kochsalzmedikation in 7 Fällen (36,8%)

t ₋₁₅	t ₋₃₀	t ₁₅	t ₃₀	t ₄₅	t ₆₀	t ₇₅	t ₉₀	t ₁₀₅	t ₁₂₀
100%	100%	133%	128%	146%	135%	169%	210%	166%	--

Tab. 16 (s. Abb. 6)

Eine Verringerung der Wehenamplitude trat auf in 10 Fällen (52,8%). Der Wert t₁₅ besaß eine Signifikanz von $0,05 > p > 0,025$, die folgenden Werte lagen nicht im Signifikanzbereich. Aufschluß hierüber geben Tab. 17 sowie Abb. 7.

Verminderung der durchschnittlichen Wehenamplitude (Angabe in % des Ausgangswertes) unter Kochsalzmedikation in 10 Fällen (52,8%)

t ₋₃₀	t ₋₁₅	t ₁₅	t ₃₀	t ₄₅	t ₆₀	t ₇₅	t ₉₀	t ₁₀₅	t ₁₂₀
100%	100%	78%	108%	94%	91%	95%	85%	99%	92%

Tab. 17 (s. Abb. 7)

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß unmittelbar nach der Injektion von physiologischer Kochsalzlösung in einem hohen Prozentsatz der Fälle Wehendauer und -amplitude flüchtige bzw. uncharakteristische Veränderungen aufweisen, die nach den angewandten Untersuchungs- und Auswertungsmethoden in den Zeitraum 0 - 15 Minuten nach der Injektion fallen.

Erhöhung der durchschnittlichen Wehenamplitude nach
NaCl - Applikation in 7 Fällen (36.8%).

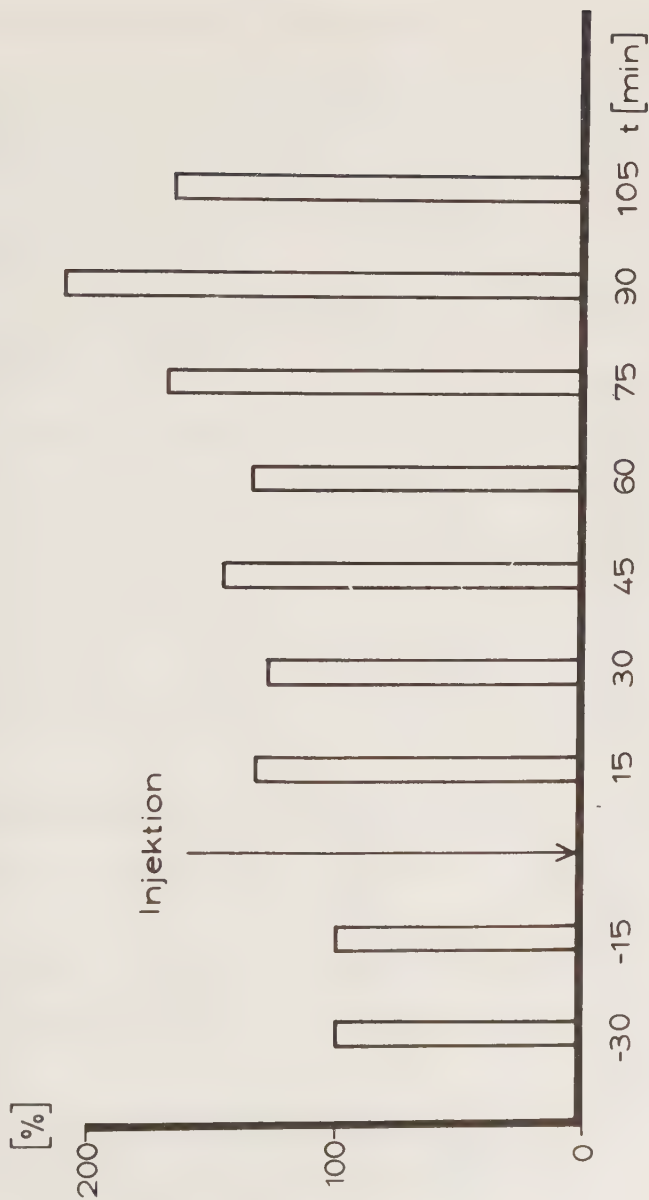


Abb. 6

Verminderung der durchschnittlichen Wehenamplitude nach NaCl - Applikation in 10 Fällen (52.8 %).

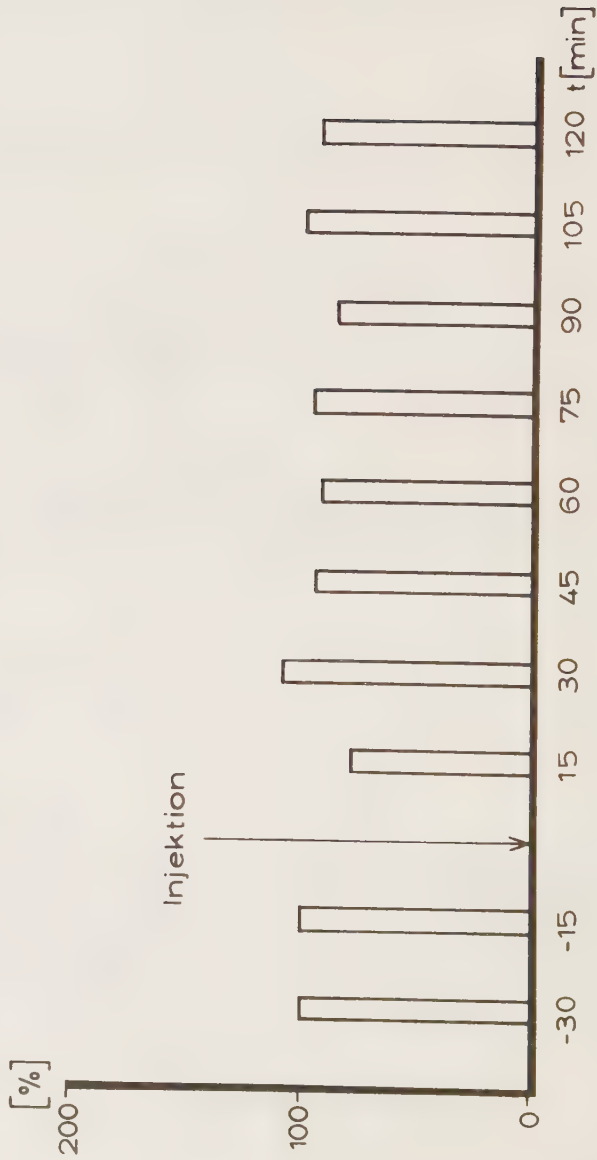


Abb.7

B. Intramusculäre Phencarbamidapplikation

Veränderungen der Wehenfrequenz bei Erst- und Mehrgebärenden sowie insgesamt im Zusammenhang mit der intramusculären Injektion von Phencarbamid zeigt Tabelle 18.

Ausgewertet wurden die Tokogramme von 35 Erstgebärenden und 28 Mehrgebärenden.

Eine Erhöhung der Wehenfrequenz zeigte sich bei 8 Erstgebärenden (22, 8%) und bei 4 Mehrgebärenden (14, 3%), insgesamt also in 12 Fällen (18, 5%).

Die Wehenfrequenz nahm ab bei 11 Erstgebärenden (31, 5%) und bei 9 Mehrgebärenden (32, 1%), zusammen also in 20 Fällen (31, 8%).

Unverändert blieb die Wehenfrequenz bei 16 Erstgebärenden (45, 7%) und bei 15 Mehrgebärenden (53, 6%), also bei insgesamt 31 Patientinnen (49, 7%). Sämtliche Werte dieser Tabelle sind nicht signifikant (Zeichentest). Zusammenfassend ist festzustellen, daß in etwa der Hälfte der Fälle die Wehenfrequenz unverändert blieb. Bei den restlichen Fällen überwog deutlich die Verminderung der Frequenz. Diese Beobachtungen trafen bei Erst- und Mehrgebärenden gleichermaßen zu.

Beeinflussung der Wehenfrequenz durch i. m. Phencarbamidinjektion

	Erstgebärende (35)	Mehrgebärende (28)	Insgesamt (63)
Erhöhung	8 (22, 8%)	4 (14, 3%)	12 (18, 5%)
Verminderung	11 (31, 5%)	9 (32, 1%)	20 (31, 8%)
Keine Veränderung	16 (45, 7%)	15 (53, 6%)	31 (49, 7%)

Tab. 18

Im folgenden sind die Durchschnittswerte der verschiedenartigen Reaktionstypen in % des jeweiligen Ausgangswertes getrennt aufgeführt, wo-

bei Erst- und Mehrgebärende zusammengefaßt wurden.

Erhöhung der durchschnittlichen Wehenfrequenz (Angabe in % des Ausgangswertes) nach i. m. Phencarbamidinjektion in 12 Fällen (18,6%)

t ₋₃₀	t ₋₁₅	t ₁₅	t ₃₀	t ₄₅	t ₆₀	t ₇₅	t ₉₀	t ₁₀₅	t ₁₂₀
100%	100%	165%	158%	165%	132%	128%	126%	113%	119%

Tab. 19 (s. Abb. 8)

Ermittelt wurde der durchschnittliche Frequenzanstieg in % des Ausgangswertes pro Viertelstunde.

Aus Tabelle 19 und Abbildung 8 geht hervor, daß der Wirkungseintritt der Phencarbamidinjektion - wie auch bei der Kochsalzinjektion - in den Zeitraum 0 - 15 Minuten post injectionem fällt (Signifikanz von $0,01 > p > 0,005$ im t-Test); im Gegensatz zur Kochsalzinjektion steht dagegen die Beobachtung, daß die durch die Phencarbamidinjektion ausgelöste Entwicklung über wesentlich längere Zeit anhält, nämlich bis 90 Minuten nach der Injektion (Signifikanz zu diesem Zeitpunkt $0,025 > p > 0,02$ nach STUDENT).

Dies wird zusätzlich bestätigt durch die gesondert ermittelten Werte der später folgenden Tabelle 21.

Verminderung der durchschnittlichen Wehenfrequenz (Angabe in % des Ausgangswertes) nach i. m. Phencarbamidinjektion in 20 Fällen (31,8%)

t ₋₃₀	t ₋₁₅	t ₁₅	t ₃₀	t ₄₅	t ₆₀	t ₇₅	t ₉₀	t ₁₀₅	t ₁₂₀
100%	100%	85%	72%	74%	74%	83%	82%	88%	87%

Tab. 20 (s. Abb. 9)

Erhöhung der durchschnittlichen Wehenfrequenz nach intramuskulärer Phencarbidapplikation in 12 Fällen (18.6%).

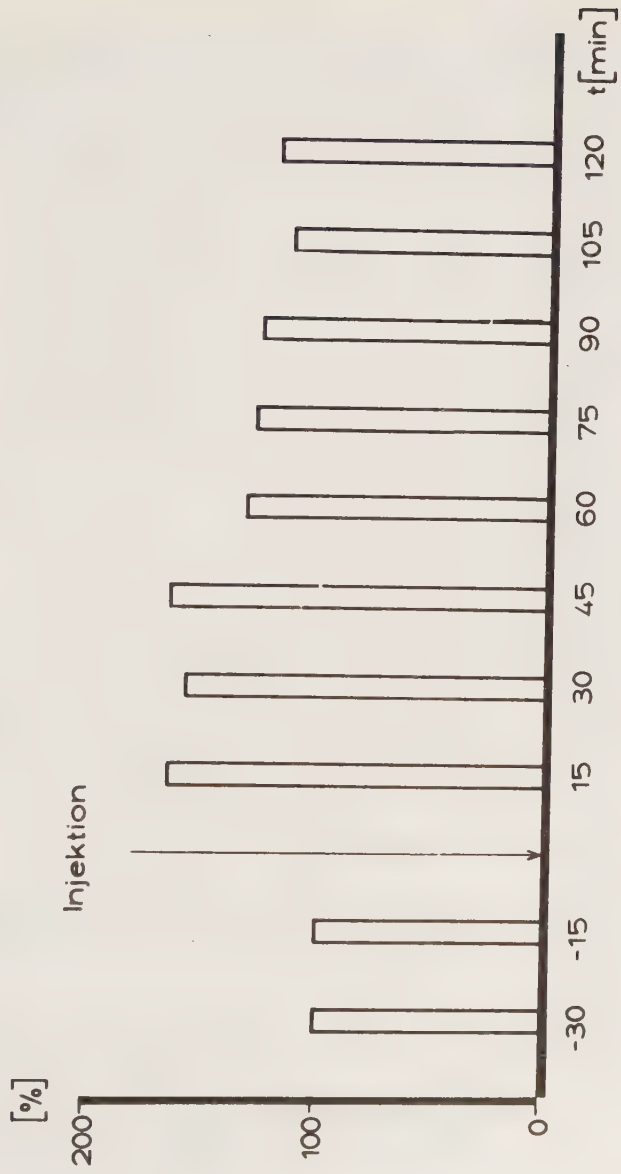


Abb. 8

Verminderung der durchschnittlichen Wehenfrequenz nach intramuskulärer Phencarbamidapplikation in 20 Fällen (31.8%).

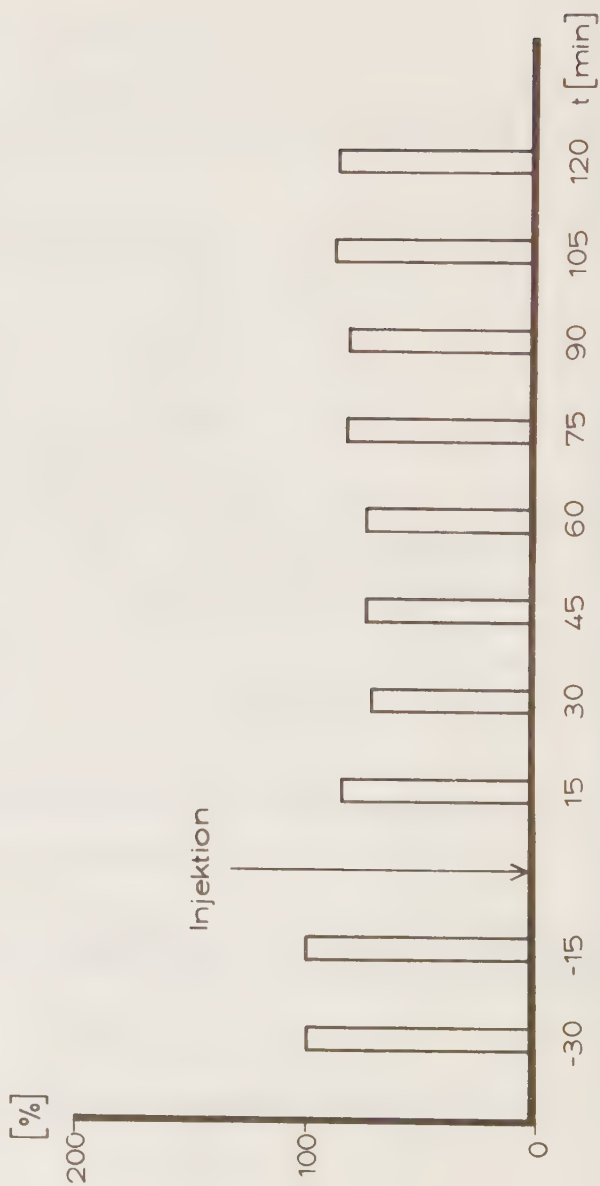


Abb. 9

Tabelle 20 und Abbildung 9 zeigen ebenfalls, daß der Wirkungseintritt der i. m. Phencarbamidinjektion in die Zeitspanne 0 - 15 Minuten post injectionem fällt. Desgleichen endet auch hier die Wirkung etwa 90 - 105 Minuten nach dem Applikationszeitpunkt. (Signifikanz bei t_{30} $0,005 > p > 0,001$ und bei t_{105} $0,05 > p > 0,025$ nach STUDENT).

In der folgenden Tabelle 21 sind die Schwerpunkte von Wirkungseintritt und -ende in den verschiedenen Zeiträumen in Prozent angegeben. Erst- und Mehrgebärende wurden wiederum zusammengefaßt.

Aus dieser Tabelle, deren Werte aus den Tokogrammen gesondert ermittelt wurden, geht (mit einer Signifikanz sämtlicher Werte von 0,01% nach dem Zeichentest) hervor, daß die Wirkung der i. m. Escorpalinjektion bei der weitaus überwiegenden Zahl der Gebärenden, nämlich bei 71,1% im Zeitraum 0 - 15 Minuten nach der Injektion (t_{15}) eintrat. Bei 25,1% wurde die Wirkung erst 15 - 30 Minuten p. i. (t_{30}) erkennbar und bei 3,8% erst 30 - 45 Minuten nach der Injektion (t_{45}).

Bei t_{45} begann schon bei 4,6% der Frauen die Wirkung abzuklingen. Das Wirkungsende wurde deutlicher bei t_{60} mit 16,6% der Frauen und mit 22,0% bei t_{75} . Bei den meisten Gebärenden, 34,8%, war die Escorpalinjektion bei t_{90} , also 75 - 90 Minuten nach der Injektion verklungen. Bei 17,4% endete sie im Intervall t_{105} und bei 4,6% 105 - 120 Minuten nach der i. m. Escorpalinjektion (t_{120}).

Wirkungseintritt und -ende der i. m. Phencarbamidinjektion bei Veränderungen der Wehenfrequenz

Zeitraum	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}	t_{120}
Wirkungseintritt	71,1%	25,1%	3,8%	--	--	--	--	--
Wirkungs- ende	--	--	4,6%	16,6%	22,0%	34,8%	17,4%	4,6%

Tab. 21

Veränderungen der Wehendauer durch i. m. Phencarbamidinjektion

Wie in Tabelle 2 veranschaulicht, reagierte die Mehrzahl der Frauen auf die i. m. Phencarbamidinjektion mit einer Verlängerung der Wehendauer. Dies war der Fall bei insgesamt 39 Frauen (61,8%), nach dem Zeichentest signifikant mit 0,01%, davon bei 22 Erstgebärenden (62,8%) und bei 17 Mehrgebärenden (60,7%).

Insgesamt 13 Frauen (21,1%) reagierten mit einer Verkürzung der Wehendauer (signifikant mit 0,01%), davon 6 Erstgebärende (17,2%) und 7 Mehrgebärende (25,0%). Unverändert blieb die Wehendauer in insgesamt 11 Fällen, signifikant mit ebenfalls 0,01%, und zwar bei 7 Erstgebärenden (20,0%) und bei 4 Mehrgebärenden (14,3%).

Veränderungen der Wehendauer durch intramuskuläre Phencarbamidinjektion

	Erstgebärende (35)	Mehrgebärende (28)	Insgesamt (63)
Verlängerung	22 (62,8 %)	17 (60,7 %)	39 (61,8%)
Verkürzung	6 (17,2 %)	7 (25,0 %)	13 (21,1%)
Keine Veränderung	7 (20,0 %)	4 (14,3 %)	11 (17,1%)

Tab. 22

In der folgenden Tabelle 23 wurde lediglich die Verlängerung der Wehendauer als die bei weitem überwiegende Reaktionsform aufgeführt.

Die durchschnittliche Wehendauer steigt im Zeitraum t_{15} (0 - 15 Minuten post injectionem) auf 115%, in t_{30} auf 122% und in t_{45} auf 131% des Ausgangswertes vor der Injektion an und fällt dann langsam bis t_{90} auf 118% ab. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p lag von $t_{15} - t_{90}$ bei $0,005 > p > 0,001$.

Verlängerung der durchschnittlichen Wehendauer (Angabe in % des Ausgangswertes) nach i. m. Phencarbamidinjektion in 39 Fällen(61,8%)

t ₋₃₀	t ₋₁₅	t ₁₅	t ₃₀	t ₄₅	t ₆₀	t ₇₅	t ₉₀	t ₁₀₅	t ₁₂₀
100%	100%	115%	122%	131%	125%	119%	118%	111%	107%

Tab. 23 (s. Abb. 10)

Aus Tabelle 23 und aus der folgenden Tabelle 24 wird ersichtlich, daß, wie auch bei den Frequenzveränderungen, der Wirkungseintritt in den meisten Fällen (67,3%) von 0 - 15 Minuten nach der i. m. Phencarbamidinjektion erfolgt. Bei 26,8% der Frauen wird eine Veränderung der durchschnittlichen Wehendauer bis 30 Minuten, bei 5,9% bis 45 Minuten nach der Injektion ersichtlich.

Bei 2,4% der Fälle endet die Phencarbamidwirkung schon im Intervall t₄₅ (30 - 45 Min. p. i.), bei 19% zum Zeitraum t₆₀. In der Mehrzahl der Fälle (22,7%) endet die Wirkung bei t₇₅ (60 - 75 Min. p. i.) und bei t₉₀ (22,0%). Bei t₁₀₅ verklingt die Wirkung in 17,9%, bei t₁₂₀ in 16,0%. Alle Werte besitzen nach dem Zeichentest eine Signifikanz von 0,01%.

Wirkungseintritt und -ende der i. m. Phencarbamidinjektion bei Veränderungen der Wehendauer

Zeitraum	t ₁₅	t ₃₀	t ₄₅	t ₆₀	t ₇₅	t ₉₀	t ₁₀₅	t ₁₂₀
Wirkungseintritt	67,3%	26,8%	5,9%	--	--	--	--	--
Wirkungsende	--	--	2,4%	19,0%	22,7%	22,0%	17,9%	16,0%

Tab. 24

Verlängerung der durchschnittlichen Wehendauer nach
intramuskulärer Phencarbamidapplikation in 39 Fällen (61.8%)

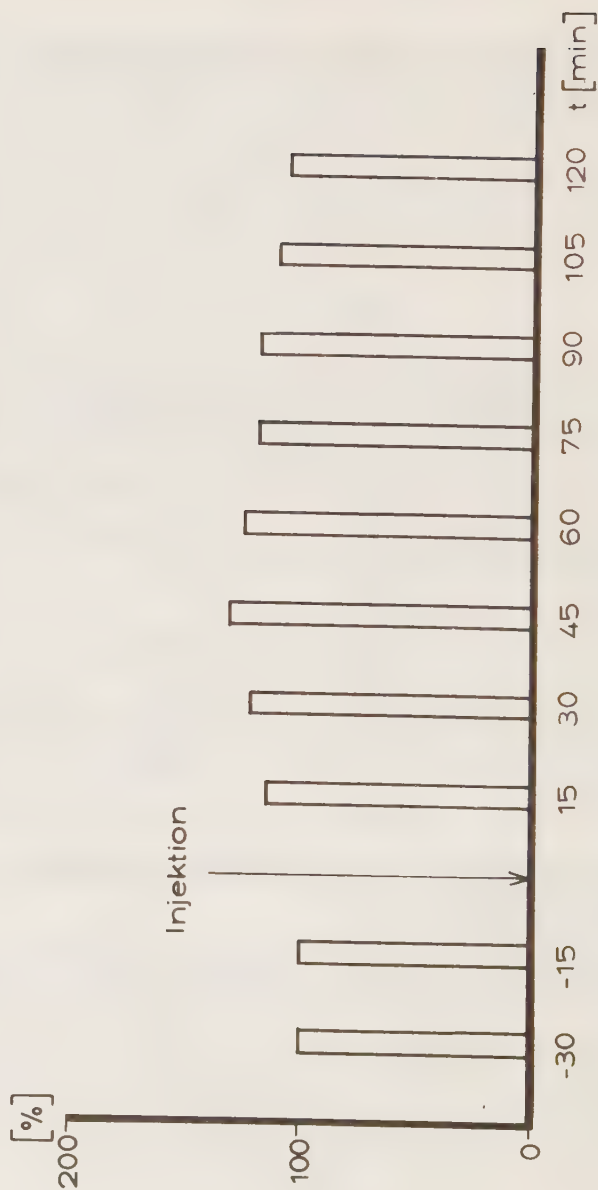


Abb.10

Veränderungen der Wehenamplitude durch intramuskuläre Phencarbamidinjektion

Bei der Registrierung der Wehenamplitude konnte ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle (38 Frauen = 62, 2%) ein deutlicher Anstieg verzeichnet werden. Wesentlich ausgeprägter war dabei die Reaktion der Mehrgebärenden (22 Frauen = 78, 6%) gegenüber 16 Erstgebärenden (45, 7%).

Eine Verminderung der Amplitude trat auf in insgesamt 13 Fällen (20, 0%), und zwar bei 9 Erstgebärenden (25, 8%) und bei 4 Mehrgebärenden (14, 3%).

Unverändert blieb die Wehenamplitude in 18 Fällen (17, 8%), nämlich bei 10 Erstgebärenden (28, 5%) und bei 2 Mehrgebärenden (7, 1%). Aus diesen Werten (siehe Tabelle 25) ergibt sich eine Signifikanz von 0, 01% nach dem Zeichentest.

Veränderungen der Wehenamplitude durch intramuskuläre Phencarbamidinjektion

	Erstgebärende (35)	Mehrgebärende (28)	Insgesamt (63)
Erhöhung	16 (45, 7 %)	22 (78, 6 %)	38 (62, 2 %)
Erniedrigung	9 (25, 8 %)	4 (14, 3 %)	13 (20, 0 %)
Keine Veränderung	10 (28, 5 %)	2 (7, 1 %)	18 (17, 8 %)

Tab. 25

Wie schon oben ausgeführt, reagierten 62, 2% der Frauen auf die i. m. Phencarbamidinjektion mit einer Erhöhung der Wehenamplitude.

Wie Tabelle 26 veranschaulicht, steigt die Amplitude von t_{15} an kontinuierlich und bleibt auch noch bei t_{120} über dem Niveau des Ausgangswertes.

Signifikant sind der Wert t_{15} mit $0,01 > p \geq 0,005$ und die folgenden Werte mit $0,005 > p \geq 0,001$ (t-Test).

Erhöhung der durchschnittlichen Wehenamplitude (Angabe in % des Ausgangswertes) nach i. m. Phencarbamidinjektion in 38 Fällen (62,2%)

t_{-30}	t_{-15}	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}	t_{120}
100%	100%	119%	131%	149%	139%	142%	130%	127%	125%

Tab. 26 (s. Abb. 11)

Wie Tabelle 27 zeigt, trat bei Veränderungen der Wehenamplitude nach i. m. Phencarbamidinjektion die Wirkung bei 62,9% der Fälle 0 - 15 Minuten post injectionem ein (signifikant nach dem Zeichentest mit 0,05%). In 27,2% trat die Wirkung ein 15 - 30 Min. nach der Injektion und in 9,9% 30 - 45 Minuten nach dem Applikationszeitpunkt.

Das Ende der Wirkung trat ein bei 25,0% im Intervall t_{60} , bei 8,3% bei t_{75} ; die Mehrzahl der Fälle verzeichnete das Wirkungsende bei t_{90} . In 13,8% endete die Wirkung bei t_{105} und bei 7,0% bei t_{120} . Sämtliche Werte außer t_{15} waren signifikant mit 0,01% (Zeichentest).

Wirkungseintritt und -ende nach i. m. Phencarbamidinjektion bei Veränderung der Wehenamplitude

Zeitraum	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}	t_{120}
Wirkungseintritt	62,9%	27,2%	9,9%	--	--	--	--	--
Wirkungs- ende	--	--	--	25,0%	8,3%	45,9%	13,8%	7,0%

Tab. 27

Erhöhung der durchschnittlichen Wehenamplitude nach
intramuskulärer Phencarbamidapplikation in 38 Fällen (62.2%).

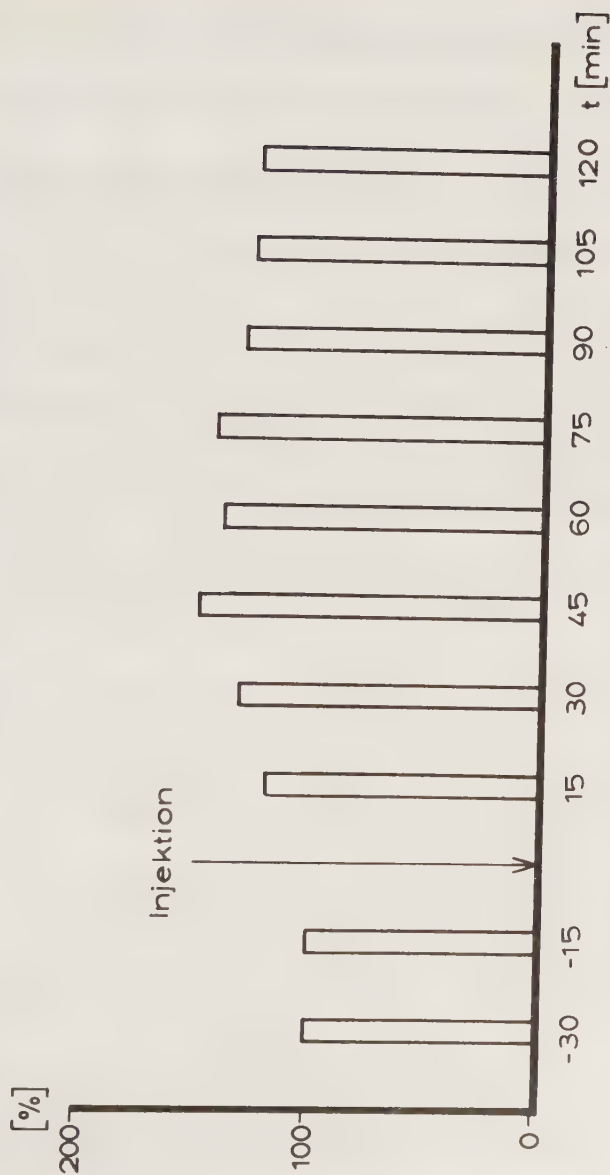


Abb.11

Zusammenfassend läßt sich über die intramuskuläre Applikation von Phencarbamid folgendes aussagen:

Innerhalb der einzelnen Wehenqualitäten überwiegen jeweils ganz bestimmte Reaktionstypen.

Die Wehenfrequenz als die offensichtlich stabilste Wehenqualität bleibt in der Hälfte der Fälle (49, 7%) unverändert. Die Zahl der Mehrgebärenden, deren Wehenfrequenz konstant bleibt (15 = 53, 5%), ist relativ größer als die der Erstgebärenden mit gleicher Reaktion (16 = 45, 7%).

Innerhalb der zweiten Hälfte der Frauen überwog deutlich eine Verminderung der Frequenz als Reaktion auf die Escorpalinjektion (31, 8%), und zwar bei Erst- wie auch bei Mehrgebärenden.

Nur in 12 Fällen (18, 5%) war eine Frequenzerhöhung zu verzeichnen. Diese Reaktion ist bei den Erstgebärenden mit 8 Fällen (22, 8%) ausgeprägter als bei den Mehrgebärenden (4 Frauen = 14, 3%).

Bei den Veränderungen der Wehendauer überwog bei weitem die Verlängerung mit insgesamt 39 Fällen (61, 8%), bei Erst- und Mehrgebärenden gleichermaßen ausgeprägt.

Eine Verkürzung der Wehendauer resultierte in lediglich 13 Fällen (21, 1%), bei Mehrgebärenden deutlicher ausgeprägt (25, 0%) als bei Erstgebärenden (17, 2%). Nur in 11 Fällen (17, 1%) blieb die Wehendauer unbeeinflusst. Dabei überwogen die Erstgebärenden mit 20, 0% gegenüber den Mehrgebärenden (14, 3%).

Am deutlichsten trat die Erhöhung der Wehenamplitude in den Vordergrund (62, 2%). Hierbei standen 16 Erstgebärende (45, 7%) einer Zahl von 22 Mehrgebärenden (78, 6%) gegenüber.

Eine Verminderung der Wehenamplitude zeigte sich in 13 Fällen (20, 0%), wobei die Zahl der Erstgebärenden mit 25, 8% die der Mehrgebärenden (14, 3%) übertraf. Unverändert blieb diese Wehenqualität in nur 17, 8% (18 Fällen). Auch hier überwogen die Erstgebärenden mit 28, 5% gegenüber den Mehrgebärenden mit 7, 1%. Die häufigsten

Reaktionen auf i. m. Phencarbamidinjektion sind also: Unveränderte Wehenfrequenz, Verlängerung der Wehendauer und Erhöhung der Wehenamplitude.

C. Intravenöse Phencarbamidapplikation

Tabelle 28 veranschaulicht die Veränderungen der Wehenfrequenz nach i. v. Phencarbamidinjektion.

In 9 Fällen (11, 7%) ist ein Anstieg der Frequenz zu verzeichnen, und zwar bei 8 Erstgebärenden (18, 2%) und bei 1 Mehrgebärenden (5, 2%).

Eine Verminderung der Frequenz trat auf in 31 Fällen (48, 7%), also etwa der Hälfte aller Frauen, und zwar bei 22 Erstgebärenden (50, 0%) und bei 9 Mehrgebärenden (47, 4%). Die obengenannten Werte sind nach dem Zeichentest signifikant mit 0, 01%.

Unverändert blieb die Wehendauer bei insgesamt 23 Frauen (39, 6%), nämlich bei 14 Erstgebärenden (31, 8%) und bei 9 Mehrgebärenden (47, 4%).

Veränderungen der Wehenfrequenz nach intravenöser Phencarbamidinjektion

	Erstgebärende (44)	Mehrgebärende (19)	Insgesamt (63)
Erhöhung	8 (18, 2 %)	1 (5, 2 %)	9 (11, 7 %)
Verminderung	22 (50, 0 %)	9 (47, 4%)	31 (48, 7 %)
Keine Veränderung	14 (31, 8 %)	9 (47, 4%)	23 (39, 6 %)

Tab. 28

In der Mehrzahl der Fälle überwiegt die Frequenzverminderung. In der folgenden Tabelle 29 sind wieder Erst- und Mehrgebärende mit ihren Durchschnittswerten zusammengefaßt.

Nach einer durchschnittlichen Wehenfrequenz von 7,3 pro Viertelstunde (100%) sinkt der Durchschnittswert schon im Intervall t_{15} , also 0 - 15 Minuten nach der i. v. Injektion von Phencarbamid um 10% und in der darauffolgenden Viertelstunde t_{30} um 19% des Ausgangswertes. Bereits t_{15} besitzt nach dem t - Test (Paar-Analyse) eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,005$. Die Werte liegen bis zum Ende der Messung in diesem Signifikanzbereich.

Verminderung der durchschnittlichen Wehenfrequenz (Angabe in % des Ausgangswertes) nach i. v. Injektion von Phencarbamid in 31 Fällen (48,7%)

t_{-30}	t_{-15}	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}	t_{120}
100%	100%	90%	81%	83%	82%	89%	88%	83%	--

Tab. 29 (s. Abb. 12)

Tabelle 30 gibt Wirkungseintritt und -ende in den verschiedenen Intervallen wieder. Erst- und Mehrgebärende wurden zusammengefaßt und in Prozent angegeben.

Der Wirkungseintritt nach i. v. Injektion von Phencarbamid fällt in das Intervall t_{15} , also 0 - 15 Minuten nach dem Injektionszeitpunkt. In diesem Intervall zeigten 71,7% der Tokogramme eine Verminderung oder Erhöhung der Wehenfrequenz. Bei t_{30} trat die Wirkung der Injektion ein in 28,3% der Fälle.

Bei 5,6% der Frauen klang die Wirkung auf die Frequenz schon in t_{30} , also 15 - 30 Minuten p. i. ab. In 32,0% endete sie in t_{45} , in 37,0% in t_{60} . Im Zeitraum t_{75} wurde das Ende der Phencarbamidwirkung erkennbar in 20,6%, bei t_{90} und t_{105} endete sie in je 2,9%.

Der Wert t_{60} hat eine Signifikanz von 0,05%. Alle übrigen Werte sind signifikant mit 0,01 % nach dem Zeichentest.

Das Maximum des Wirkungseintritts liegt, wie aus den obengenannten

Verminderung der durchschnittlichen Wehenfrequenz nach intravenöser Phencarbamidapplikation in 31 Fällen (48.7%).

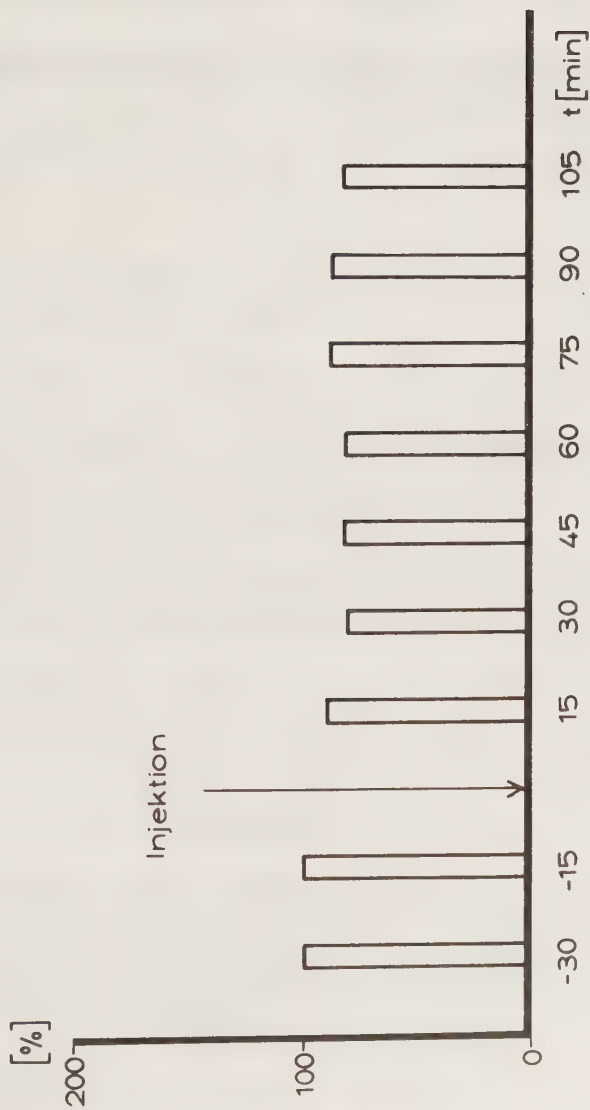


Abb.12

Zahlen deutlich wird, bei t_{15} , das Maximum des Wirkungsendes von 30 - 75 Minuten nach der intravenösen Phencarbamidinjektion.

Wirkungseintritt und -ende nach i. v. Phencarbamidinjektion bei Veränderungen der Wehenfrequenz

Zeitraum	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}
Wirkungseintritt	71,7%	28,3%	--	--	--	--	--
Wirkungsende	--	5,6%	31,0%	37,0%	20,6%	2,9%	2,9%

Tab. 30

Veränderungen der Wehendauer nach i. v. Phencarbamidinjektion

Tabelle 31 zeigt, daß von allen Reaktionstypen die Verlängerung der Wehendauer bei weitem überwiegt. 41 Frauen (66,0%) zeigten diese Reaktionsform, und zwar 28 Erstgebärende (63,6%) und 13 Mehrgebärende (68,4%). Auch hier reagieren also die Mehrgebärenden ausgeprägter.

Eine Verkürzung der Wehendauer resultierte in 14 Fällen (18,9%). Dies waren 12 Erstgebärende (27,3%) und 2 Mehrgebärende (10,5%). Hier überwiegen die Erstgebärenden.

Unverändert blieb die Wehendauer in 8 Fällen (15,1%), nämlich bei 4 Erstgebärenden (9,1%) und bei 4 Mehrgebärenden (21,1%).

Aus diesen Werten geht hervor, daß bei Erst- und Mehrgebärenden am deutlichsten die Verlängerung der Wehendauer ausgeprägt ist. Der Rest der Erstgebärenden zeigt vorwiegend eine Verkürzung der Wehendauer, die restlichen Mehrgebärenden dagegen weisen zumeist gar keine Veränderung dieser Wehenqualität auf.

Veränderungen der Wehendauer nach i. v. Phencarbamidinjektion

	Erstgebärende (44)	Mehrgebärende (19)	Insgesamt (63)
Verlängerung	28 (63, 6 %)	13 (68, 4 %)	41 (66, 0%)
Verkürzung	12 (27, 3 %)	2 (10, 5 %)	14 (18, 9%)
Keine Veränderung	4 (9, 1 %)	4 (21, 1 %)	8 (15, 1%)

Tab. 31

Die Verlängerung der Wehendauer als die häufigste Reaktionsform ist in Tabelle 32 und Abbildung 11 verdeutlicht.

Die durchschnittliche Wehendauer steigt in der ersten Viertelstunde nach der i. v. Injektion von Phencarbamid um 18%, danach auf 122 bzw. 125% des Ausgangswertes an. Bei t_{75} beginnt die Wirkung deutlich abzunehmen: Die Verlängerung beträgt nur noch 109%, bei t_{105} nur noch 104%. Für die Werte $t_{15} - t_{75}$ ist $p < 0,005$.

Verlängerung der durchschnittlichen Wehendauer (Angabe in % des Ausgangswertes) nach i. v. Phencarbamidinjektion in 41 Fällen (66, 0 %)

t_{-30}	t_{-15}	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}	t_{120}
100%	100%	118%	122%	125%	124%	109%	107%	104%	--

Tab. 32(s. Abb. 13)

In Tabelle 33 sind die gesondert ermittelten Werte für Wirkungseintritt und -ende bei Erst- und Mehrgebärenden nach i. v. Phencarbamidapplikation aufgeführt. Erst- und Mehrgebärende sind wiederum zusammengefaßt und in Prozent angegeben.

Zu einem noch höheren Prozentsatz als bei der Wehenfrequenz fällt der Wirkungseintritt bei der Wehendauer in den Zeitraum 0 - 15 Mi-

Verlängerung der durchschnittlichen Wehendauer nach intravenöser Phencarbamidapplikation in 41 Fällen (66%).

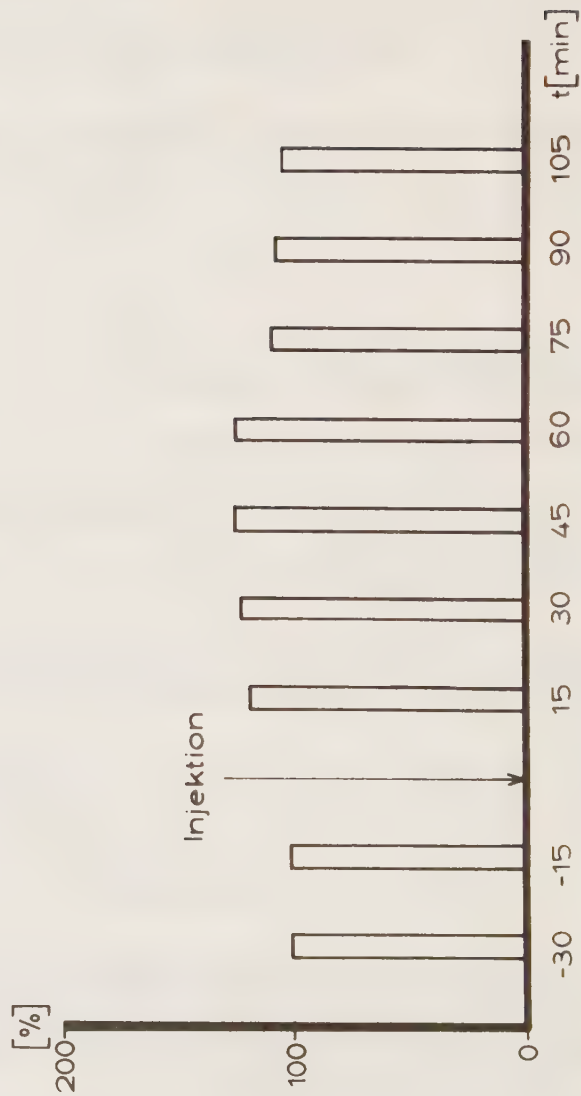


Abb.13

nuten nach der Injektion. Es sind dies 78,8%. In 21,2% beginnt die Wirkung 15 - 30 Minuten post iniectionem.

Während dieses Intervalles klingt schon bei 17,0% die Wirkung ab, im folgenden Intervall t_{45} bei 26,5%, in t_{60} bei 37,0%, und bei t_{75} , also bis 75 Minuten nach der Injektion, die restlichen 19,5 %. Das Maximum des Wirkungsendes liegt demnach zwischen 30 - 75 Minuten nach der Injektion (Signifikanz der Werte : 0,01).

Wirkungseintritt und -ende nach intravenöser Phencarbamidinjektion bei Veränderungen der Wehendauer

Zeitraum	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}
Wirkungseintritt	78,8%	21,2%	--	--	--	--	--
Wirkungs- ende	--	17,0%	26,5%	37,0%	19,5%	--	--

Tab. 33

Veränderungen der Wehenamplitude nach intravenöser Phencarbamidapplikation

Wie Tabelle 34 zeigt, reagierte die Überzahl der Frauen mit einer Erhöhung der Wehenamplitude (38 Fälle = 64,1%), davon 24 Erstgebärende (54,5%) und 14 Mehrgebärende (73,7%).

Mit einer Verminderung der Wehenamplitude reagierten 17 Frauen (22,3%), und zwar 15 Erstgebärende (34,1%) und 2 Mehrgebärende (10,5%).

In unveränderter Höhe blieb die Amplitude in 8 Fällen (13,6%), nämlich bei 5 Erstgebärenden (11,4%) und bei 3 Mehrgebärenden (15,8%).

Die überwiegende Reaktion auf die i. v. Phencarbamidinjektion ist demnach die Amplitudenerhöhung, bei Mehrgebärenden prozentual

häufiger als bei Erstgebärenden.

Eine Verminderung der Wehenamplitude tritt bei Erstgebärenden häufiger auf als bei Mehrgebärenden.

Der Prozentsatz der Frauen, deren Wehenamplitude unverändert blieb, ist bei Erst- und Mehrgebärenden annähernd gleich.

Die Signifikanz der Werte beträgt 0,01 % (Zeichentest).

Veränderungen der Wehenamplitude nach intravenöser Phencarbamid-
injektion

	Erstgebärende (44)	Mehrgebärende (19)	Insgesamt (63)
Erhöhung	24 (54,5 %)	14 (73,7 %)	38 (64,1 %)
Verminderung	15 (34,1 %)	2 (10,5 %)	17 (22,3 %)
Keine Veränderung	5 (11,4 %)	3 (15,8 %)	8 (13,6 %)

Tab. 34

64,1% aller Fälle reagieren, wie Tab. 34 zeigt, auf die i. v. Phencarbamidinjektion mit einer Verlängerung der Wehenamplitude. Den zeitlichen Ablauf dieser Reaktion veranschaulicht die folgende Tab. 35.

Wie aus den Tabellen 35 und 36 hervorgeht, erfolgt der Wirkungseintritt der i. v. Phencarbamidinjektion bei t_{15} , und zwar mit einer durchschnittlichen Wehenamplitudenerhöhung um 16 %. Von t_{30} - t_{60} liegen die Werte über 130 % des Ausgangswertes und fallen dann bei t_{75} auf 122 %. Ein steiler Abfall auf 91 % kennzeichnet das Wirkungsende bei t_{90} . Für die Werte t_{15} - t_{75} ist die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$.

Erhöhung der durchschnittlichen Wehenamplitude (Angabe in % des Ausgangswertes) nach i. v. Phencarbamidinjektion in 38 Fällen(64,1%)

t_{-30}	t_{-15}	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}	t_{120}
100%	100%	116%	133%	138%	136%	122%	91%	95%	102%

Tab. 35 (s. Abb. 14)

Aufschluß über Wirkungseintritt und -ende bei Veränderungen der Wehenamplitude gibt Tabelle 36.

Nach i. v. Applikation von Phencarbamid wird in 66,6% der Fälle die Wirkung 0 - 15 Minuten später erkennbar. In den restlichen 33,4% trat sie in der darauffolgenden Viertelstunde ein.

In diesem Zeitraum, t_{30} , endete die Wirkung schon bei 4,1%. Im folgenden Intervall t_{45} erfolgte das Ende bei 28,0% der Fälle. Die meisten Tokogramme wiesen das Wirkungsende auf bei t_{60} : 43,5%. Es folgten 20,8% in t_{75} und 3,6% in t_{90} .

Alle Werte außer t_{60} sind signifikant mit 0,01 %.

Wirkungseintritt und -ende nach i. v. Injektion von Phencarbamid bei Amplitudenveränderungen

Zeitraum	t_{15}	t_{30}	t_{45}	t_{60}	t_{75}	t_{90}	t_{105}
Wirkungseintritt	66,6%	33,4%	--	--	--	--	--
Wirkungs- ende	--	4,1%	28,0%	43,5%	20,8%	3,6%	--

Tab. 36

Zusammenfassend lassen sich über die intravenöse Phencarbamidappli-

Erhöhung der durchschnittlichen Wehenamplitude nach intravenöser Phencarbamidapplikation in 38 Fällen (64.1%).

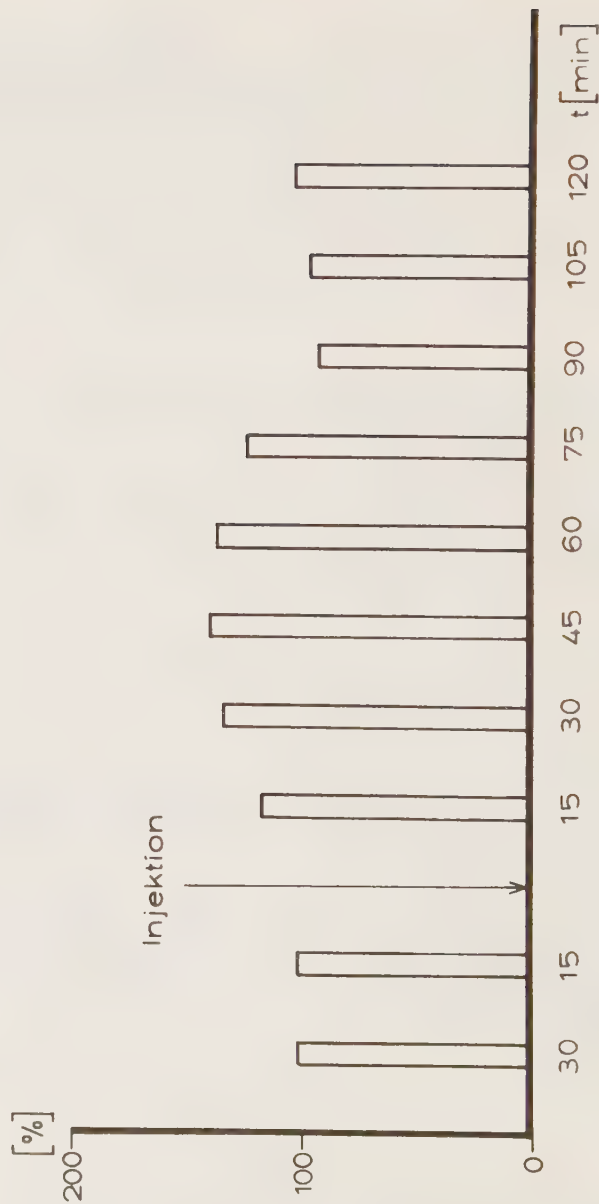


Abb.14

kation folgende Feststellungen treffen: Wirkungseintritt und -ende erfolgen früher als bei i. m. Applikation. Da jedoch, wie früher schon ausgeführt worden ist, die Auswertungsmethoden der Tokogramme nicht differenziert genug sind, Unterschiede innerhalb eines Viertelstundenintervalls zu verdeutlichen, war die Festlegung des Wirkungseintrittes, der nach klinischen Beobachtungen bei i. v. Applikation durchschnittlich 5 - 8 Minuten, bei i. m. Injektion etwa 15 - 25 Minuten nach der Verabreichung von Phencarbamid einzutreten scheint, nur approximativ zu treffen.

Deutlicher sind die Verhältnisse beim Abklingen der Wirkung, das sich über größere Zeiträume erstreckt. Hier ergab sich ein deutlicher Gipfel von 45 - 75 Minuten nach intravenöser Injektion gegenüber einem Maximum von 60 - 105 Minuten nach intramuskulärer Applikation.

In der folgenden Tabelle 37 wird ein Vergleich der jeweiligen Reaktionen innerhalb der einzelnen Wehenqualitäten zwischen i. m. und i. v. Applikationsform gegeben.

Eine Frequenzerhöhung tritt relativ häufiger bei i. m. Applikation auf, ist aber insgesamt selten.

Eine Frequenzverminderung tritt nach i. v. häufiger als nach i. m. Injektion auf. Insgesamt reagierten 40,2% der Frauen mit einer Erniedrigung der Frequenz. Unverändert blieb die Frequenz am häufigsten (44,7%). Dies war der Fall bei 49,7 % nach intramuskulärer und bei 39,6 % nach intravenöser Applikation.

Eine Verlängerung der Wehendauer trat bei beiden Applikationsformen zu etwa 2/3 auf. Desgleichen betrug der Anteil beider Formen bei einer Wehendauerverkürzung 20,0 %.

Auch der Rest, der keine Reaktion in bezug auf die Wehendauer zeigte, war gleichmäßig verteilt.

Bei einer Amplitudenerhöhung lagen die Verhältnisse wie bei der Verlängerung der Wehendauer, bei der Amplitudenverminderung wie bei der Dauerverkürzung.

Keine Reaktion in der Wehenamplitude zeigten 17,8 % der Frauen nach intramuskulärer und 13,6 % nach intravenöser Injektion.

Verteilung der Reaktionsformen nach i. m. und i. v. Injektion von Phencarbamid

Applikationsform	i. m.	i. v.	Insgesamt
Anzahl	63	63	126
<u>Frequenzerhöhung</u>	12 (18,5 %)	9 (11,7 %)	21 (15,1 %)
Verminderung	20 (31,8 %)	31 (48,7 %)	51 (40,2 %)
unverändert	31 (49,7 %)	23 (39,6 %)	54 (44,7 %)
<u>Dauerverlängerung</u>	39 (61,8 %)	41 (66,0 %)	80 (63,9 %)
Verkürzung	13 (21,1 %)	14 (18,9 %)	27 (20,0 %)
unverändert	11 (17,1 %)	8 (15,1 %)	19 (16,1 %)
<u>Amplitudenerhöhung</u>	38 (62,2 %)	38 (64,1 %)	76 (63,2 %)
Verminderung	13 (20,0 %)	17 (22,3 %)	30 (21,1 %)
unverändert	18 (17,8 %)	8 (13,6 %)	26 (15,7 %)

Tab. 37 (S. Abb. 8 - 14)

Im Hinblick auf Erst- und Mehrgebärende läßt sich zusammenfassend feststellen, daß beide Gruppen grundsätzlich gleichsinnig reagieren, nur ist fast generell die Reaktion der Erstgebärenden schwächer ausgeprägt.

Eine Ausnahme von dieser Feststellung bildet die Reaktion der Erstgebärenden bei Frequenzveränderungen: Während die Hälfte der Mehrgebärenden (50,5 %) eine unveränderte Frequenz aufweist, ist dies

bei den Erstgebärenden nur in insgesamt 38,7 % der Fall, davon in 45,7 % nach i. m. und in 31,8 % nach i. v. Applikation.

Dies geht auf Kosten einer Frequenzerhöhung, die bei Erstgebärenden doppelt so stark ausgeprägt ist (20,5 %) wie bei Mehrgebärenden (9,7%). Bei Mehrgebärenden tritt sie häufiger auf nach i. m. (14,3 %) als nach i. v. Applikation (5,2 %).

Die Verlängerung der Wehendauer ist bei beiden Gruppen gleich stark ausgeprägt (63 - 64 %). Nach i. v. Injektion tritt sie, besonders bei den Mehrgebärenden, stärker in Erscheinung. Sie beträgt in dieser Gruppe nach i. m. Injektion 60,7 % und nach i. v. Injektion 68,4 %. Insgesamt zeigen 2/3 aller Frauen eine Verlängerung der Wehendauer.

Während nur die Hälfte der Erstgebärenden (50,1 %) eine Erhöhung der Wehenamplitude aufweist, und zwar nach i. m. Injektion in 45,7% und nach i. v. Injektion in 54,5 %, ist die bei den Mehrgebärenden in 76,2 % der Fall. (i. m. : 78,6 %; i. v. : 73,7 %.)

30,0 % der Erstgebärenden (i. m. : 25,8 %; i. v. : 34,1 %) gegenüber 12,4 % der Mehrgebärenden reagieren mit einer Verminderung der Wehenamplitude.

Die beschriebenen Verhältnisse sind dargestellt in der Tabelle 38.

Verteilung der Reaktionsformen nach i. m. und i. v. Phencarbamidin-
jektion bei Erst- und Mehrgebärenden

Applikationsform	i. m.	i. v.	Insgesamt
Erstgebärende	35	44	79
<u>Frequenz-</u> <u>erhöhung</u>	8 (22,8 %)	8 (18,2 %)	16 (20,5 %)
Verminderung	11 (31,5 %)	22 (50,0 %)	33 (40,8 %)
unverändert	16 (45,7 %)	14 (31,8 %)	30 (38,7 %)
<u>Dauerverlän-</u> <u>gerung</u>	22 (62,8 %)	28 (63,6 %)	50 (63,2 %)
Verkürzung	6 (17,2 %)	12 (27,3 %)	18 (22,3 %)
unverändert	7 (20,0 %)	4 (9,1 %)	11 (14,5 %)
<u>Amplituden-</u> <u>erhöhung</u>	16 (45,7 %)	24 (54,5 %)	40 (50,1 %)
Verminderung	9 (25,8 %)	15 (34,1 %)	24 (30,0 %)
unverändert	10 (28,5 %)	4 (11,4 %)	14 (19,9 %)
Mehrgebärende	28	19	47
<u>Frequenz-</u> <u>erhöhung</u>	4 (14,3 %)	1 (5,2 %)	5 (9,7 %)
Verminderung	9 (32,1 %)	9 (47,4 %)	18 (39,8 %)
unverändert	15 (53,6 %)	9 (47,4 %)	24 (50,5 %)
<u>Wehendauen-</u> <u>verlängerung</u>	17 (60,7 %)	13 (68,4 %)	30 (64,6 %)
Verkürzung	7 (25,0 %)	2 (10,5 %)	9 (17,8 %)
unverändert	4 (14,3 %)	4 (21,1 %)	8 (17,6 %)
<u>Amplituden-</u> <u>erhöhung</u>	22 (78,6 %)	14 (73,7 %)	36 (76,2 %)
Verminderung	4 (14,3 %)	2 (10,5 %)	6 (12,4 %)
unverändert	2 (7,1 %)	3 (15,8 %)	5 (11,4 %)

Tab. 38

IV. DISKUSSION

1. Zur Problematik der medikamentösen "Spasmolyse" am menschlichen Uterus

Die moderne Ära der sogenannten Spasmolytica begann vor etwa 40 Jahren, als SCHICKELE (57; 58) und etwas später sein Schüler KREIS (30; 31) die "medizinische Entbindung" (accouchement médical) propagierten, zu der unter anderem die Verabreichung von Spasmolytica gehörte. Damit sollte eine Verminderung des Weichteilwiderstandes von Cervix und Geburtskanal erreicht werden.

Nach JUNG (22) ist der Fortschritt einer Geburt von drei Faktoren abhängig:

1. von der Wehentätigkeit,
2. von der Eröffnungsfähigkeit bzw. Dehnbarkeit der Cervix und
3. von verschiedenen Widerständen, die durch Größe, Lage und Form des Geburtsobjektes, Beckenmaße und extrauterine Weichteile bedingt werden.

Der Eröffnungsfähigkeit bzw. Dehnbarkeit der Cervix kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu, was unter anderem durch eine rasche und zuweilen fast unmerkliche Ausstoßung der Frucht bei einer Cervixinsuffizienz bewiesen wird (22).

Seit den Veröffentlichungen von SCHICKELE und KREIS erschien eine unübersehbare Fülle von Arbeiten, die, abgesehen von einigen Ausnahmen, über die günstigen Wirkungen der Spasmolytica berichten, wobei zum Beweis meist lediglich klinische Beobachtungen mehr oder weniger großer Geburtenkollektive angeführt werden.

Mit der Entwicklung wesentlich objektiverer Methoden zur Beobachtung des Geburtsfortschrittes wie Tokographie und Cervixwehenmessung mehren sich in den letzten Jahren kritische Stellungnahmen, die eine wirklich spasmolytische Wirksamkeit der Spasmolytica in Frage stellen (62; 63; 69; 70).

SIENER (62) konnte durch Cervixwehenmessung und gleichzeitige tokographische Wehenregistrierung bei keinem einzigen der von ihm untersuchten Spasmolytica einen Einfluß auf die Cervixeröffnung feststellen. VORHERR (69) kommt zu dem Ergebnis, daß eine Geburtsbeschleunigung durch Spasmolytica nur über einen Antrieb der Wehentätigkeit zustande kommt.

Zur theoretischen Klärung der kritischen Frage, ob die Spasmolytica überhaupt an der Cervix wirksam werden können, wird auf die Tatsache hingewiesen, daß die Cervix uteri beim Menschen vorwiegend aus Bindegewebe besteht (67) und nur etwa 10 - 15 % glatte Muskelfasern zum Zeitpunkt der Geburt enthält (14). Analog dazu haben physiologisch-chemische Untersuchungen ergeben, daß der Gehalt der Cervix an kontraktilen Proteinen (Aktomyosin) sehr gering ist (8; 9; 10; 11; 61). Auch aus diesen Gründen erscheint es nicht sehr wahrscheinlich, daß ein bedeutender spasmolytischer Effekt an einem Substrat entfaltet werden kann, das so arm an glatter Muskulatur ist.

Daher scheint es zweckmäßig, den ebenso umstrittenen wie ungeklärten Begriff: Spasmolyse zu vermeiden und stattdessen die allgemeinen Wirkungen zu beschreiben, die bei der Untersuchung eines "geburtserleichternden" Präparates objektiviert werden können.

Die eigenen Untersuchungen waren nicht dazu geeignet, eine echte spasmolytische Wirkung auf den Muttermund nachzuweisen, da weder die Cervixwehenmessung noch die intrauterine Tokographie angewendet werden konnten.

2. Modifikation des Geburtsverlaufes durch die Applikation von physiologischer Kochsalzlösung und von Phencarbamid

HUBER (21) und G. MARTIUS (39) haben klinisch und experimentell eine Autonomie der Wehenregulation nachgewiesen. Daneben steht der Uterus über das Vasomotorenzentrum in einer gewissen Abhängigkeit vom

Zentralnervensystem. Auf diesem Umweg können psychogene Impulse Einfluß auf die Wehentätigkeit nehmen.

Nur dieser Mechanismus kann zur Erklärung von Veränderungen der Wehendauer und -amplitude nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung herangezogen werden, da diese keinen pharmakologischen Effekt ausüben kann. Die den Patientinnen zuvor angekündigte Geburtserleichterung fügt sich gut in diese Hypothese. Ebenso gut lassen sich folgende Beobachtungen einordnen:

- a) sehr flüchtige Wirkung.
- b) Konstantbleiben der Wehenfrequenz (Selbststeuerung der Wehen durch mechanischen Reiz von Rezeptoren des inneren Muttermundes (21).
- c) Uncharakteristische Veränderungen ohne Überwiegen bestimmter Reaktionstypen.

Auch andere Autoren (69; 70) bestätigen eine Placebo-Wirkung von Injektionen mit physiologischer Kochsalzlösung, die sich in unspezifischen und flüchtigen Veränderungen der registrierten Tokogramme zeigte.

Zu den relativ günstigen Werten für die durchschnittliche Gesamtgeburtsdauer sowie für die einzelnen Geburtsperioden muß einschränkend bemerkt werden, daß der Umfang dieses doch recht kleinen Kollektives zur Zurückhaltung bei bindenden Aussagen zwingt, insbesondere, da dieses Kollektiv nach klinischen Gesichtspunkten sozusagen eine positive Auslese darstellt. Bei den Auswertungsergebnissen der Versuche mit intramuskulären oder intravenösen Injektion von Phencarbamid fallen dagegen Beobachtungen auf, die für eine echte pharmakologische Wirkung dieses Präparates

sprechen:

- a) In allen, unabhängig voneinander untersuchten Geburtenkontingenten (Unterteilung nach Erst- und Mehrgebärenden und nach i. m. und i. v. Applikationsform) sind gleichartige Wirkungen festzustellen.
- b) Im Gegensatz zu den Kochsalzkontrollen, bei denen die Wehenfrequenz aus den oben angeführten Gründen zu 94,8 % konstant bleibt, ist dies nach Phencarbamidmedikation nur in 44,7 % der Fall. In keinem einzigen der Kontrollfälle tritt eine Verminderung der Wehenfrequenz auf, nach Phencarbamid hingegen in 40,2 %. Allein dies charakterisiert dieses Pharmakon schon als echt "wehenwirksam".
- c) Nach Phencarbamidinjektion überwiegen bestimmte Reaktionsformen: Die Wehenfrequenz wird entweder vermindert oder bleibt gleich; Wehendauer und -amplitude erfahren charakteristische Steigerungen.
- d) Wirkungseintritt und -ende nach intravenöser und intramuskulärer Applikation entsprechen pharmakologischen Erfahrungstatsachen.

Gewisse Unterschiede in der Reaktionsform lassen sich bei einem Geburtenkontingent, das wie oben beschrieben aufgegliedert wurde, leicht nach geburtshilflichen Erkenntnissen erklären.

Grundsätzlich ist der Uterus der Mehrgebärenden reaktionsbereiter, was sich in der generell stärker ausgeprägten Reaktion dieser Gruppe in allen Wehenqualitäten zeigt.

Die Erstgebärenden hingegen reagieren in einer Wehenqualität stärker: 20,5 % dieser Gruppe weist einen Anstieg der Wehenfrequenz auf, während dies nur bei 9,7 % der Mehrgebärenden zutrifft. Dies mag daran liegen, daß der an den Geburtsvorgang besser adaptierte Uterus der Mehrgebärenden seiner autonomen Regulation folgt, während bei Erst-

gebärenden über das Vasomotorenzentrum leichter eine psychogene Ver-
spannung induziert werden kann.

Der nach intravenöser Applikation meist stärker ausgeprägten Reaktion
liegen ein schnellerer Wirkungseintritt sowie eine verkürzte Wirkungs-
dauer bei gleicher Dosis wie nach intramuskulärer Injektion zugrunde.

Die in einem hohen Prozentsatz der Fälle eingetretenen charakteristi-
schen Veränderungen: Verminderung der Wehenfrequenz (insgesamt
40,2 %), Verlängerung der Wehendauer (63,9 %) und Erhöhung der
Amplitude (63,2 %) können unter dem Begriff: Ökonomisierung zusam-
mengefaßt werden. Hierunter versteht man eine möglichst effektive und
zugleich möglichst kräftesparende Wehentätigkeit. Eine derartige Ver-
besserung des Weheneffektes ist eine der wünschenswerten Forderun-
gen an ein Spasmolyticum (76).

Ähnliche Auswirkungen im Sinne einer forcierten Wehentätigkeit sind
für die geburtshilflichen Spasmolytica ERANTIN und MONZAL beschrieben
worden (6; 22; 23; 26; 28). Allerdings berichten diese Autoren überein-
stimmend über eine Intensivierung aller Wehenqualitäten, während ja
beim Phencarbamid die Frequenz im Gegenteil vermindert wurde oder
gleich blieb.

Die klinisch registrierte Verkürzung der Geburtszeiten stimmt mit der
tokographischen Feststellung einer Ökonomisierung der Wehenarbeit
gut überein. Die stärkere Geburtsbeschleunigung bei Mehrgebärenden
entspricht dem schon obengenannten etwas intensiveren Ansprechen die-
ser Gruppe auf Phencarbamid.

Bei diesem Effekt der Geburtsbeschleunigung handelt es sich jedoch
nach VORHERR (69) nicht um eine spasmolytische Wirkung, sondern
um die Folge einer verstärkten Wehenarbeit. Auch die Forcierung der
Cervixeroöffnung, die in einigen Fällen beobachtet werden konnte, könn-
te so als Folge einer verstärkten Kontraktionstätigkeit erklärt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit kann jedoch nicht entschieden werden, ob dem

Phencarbamid außerdem noch eine echte spasmolytische Wirkung zu-
kommt.

Als Erklärung der Tatsache, daß nach Phencarbamidapplikation auch
noch andersartige Reaktionen auftreten, nämlich Verkürzung der We-
hendauer und Erniedrigung der Wehenamplitude, dazu die bereits oben
erwähnte Erhöhung der Wehenfrequenz, müssen individuelle geburts-
physiologische Reaktionstypen angenommen werden. Dabei ist keine
Aussage darüber möglich, ob eventuell konstitutionelle Faktoren oder
andere Variabilitäten, die den Wehenverlauf modifizieren, hierfür
eine Rolle spielen.

Über Nebenwirkungen läßt sich aufgrund der relativ geringen Patienten-
zahl nur schwer eine bindende Aussage treffen.

Über die im Rahmen der klinischen Untersuchungen beobachteten Neben-
wirkungen auf den mütterlichen Kreislauf im Zusammenhang mit der
intramuskulären oder intravenösen Phencarbamidapplikation ist folgen-
des festzustellen: Bei einem anticholinergischen Spasmolyticum sind
eine Beschleunigung der Pulsfrequenz sowie eine Veränderung des
Blutdruckes durchaus zu erwarten (32).

Ob ein solcher Effekt wünschenswert erscheint, mag dahingestellt blei-
ben, jedoch ist festzustellen, daß auch nach anderen geburtshilflichen
Spasmolytica wie Dolantin und Efosin, welche an der eigenen Klinik
ebenfalls Verwendung finden, ein solcher Effekt zu verzeichnen ist.
Jedenfalls scheint, wie aus den eigenen Ergebnissen hervorgeht, auch
hier die individuelle Disposition von vorrangiger Bedeutung zu sein.
Dies gilt auch für alle anderen Nebenerscheinungen, wie Schwindel,
Benommenheit, Emesis usw.

Wie aus den Tabelle 11 und 12 hervorgeht, traten diese Zustände nach
i. v. Injektion etwa doppelt so häufig auf wie nach i. m. Injektion, was
sich aus der schnelleren und intensiveren Wirkung der erstgenannten
Applikationsform erklärt. Schwindel und Emesis traten nach i. v. In-
jektion doppelt so oft auf, Benommenheit genausooft wie nach i. m.

Injektion.

Keine derartigen Nebenwirkungen zeigten sich bei i. m. Applikation in 73 %, bei i. v. Injektion in 54 %. Es ist zu diskutieren, ob nicht auch die Gesamtheit der Eindrücke, wie die Tokometrie mit ihren Umständlichkeiten und Unbequemlichkeiten für die Gebärenden und die Injektion des Phencarbamid unter bestimmten Gegebenheiten, eine Art psychogenen Effekt verursachen, der das Vegetativum der Patientinnen mit beeinflusst.

Eindrucksvoll war das Verhalten der fetalen Herztonfrequenz: Mit 3,0% kurzfristiger Erhöhungen der Frequenz über 160/Min., bei denen noch nicht einmal ein sogenannter Eintrittseffekt ausgeschlossen werden kann, ist Phencarbamid praktisch ohne Nebenwirkungen auf den Feten.

Da das Phencarbamid, wie oben ausgeführt, eine Wirkung unter der Geburt entfaltet, die als Ökonomisierung zu bezeichnen ist, woraus eine Geburtsbeschleunigung und Geburtserleichterung resultiert, scheint es für die Geburtsleitung geeignet zu sein.

3. Kritik der Versuchsmethodik und Auswertung

Verschiedene Schwierigkeiten erschweren die Auswertung geburtshilflicher Untersuchungen:

Einerseits gibt es nur sehr wenige Methoden der Objektivierung.

Zum anderen beeinflusst eine Vielzahl von Faktoren den Geburtsverlauf, die nicht vorherzuberechnen sind und die unter Umständen eine echte pharmakologische Wirkung vortäuschen oder auch verschleiern können.

Ein Geburtenkontingent von 145 Fällen ist eine zu geringe Anzahl, um bindende Aussagen über die klinisch beobachteten Phänomene zu treffen.

Dagegen gestattet die Auswertung der tokographischen Aufzeichnung von ebenfalls 145 Injektionen durchaus eine relativ objektive Aussage.

Aus diesem Grunde wurden auch die tokographischen Ergebnisse in den Mittelpunkt der Arbeit gestellt.

Allerdings ist auch die externe Tokometrie durch Fehlerquellen belastet.

Von einigen Patientinnen konnte die konstante Rückenlage während der Messung nicht ununterbrochen eingehalten werden. Allgemeine Unruhe der Frauen, Husten, vermehrte Atemexkursionen, Erbrechen und kindliche Bewegungen verfälschten bisweilen die Tokogramme oder erschwerten ihre Auswertung. Jedoch wurden diese Tokogramme eliminiert, oder diejenigen Strecken, in denen zur Entspannung eine Seitenlage eingenommen wurde, nicht zur rechnerischen Auswertung herangezogen.

Auch war zuweilen die Messung der Wehendauer erschwert, da ein unregelmäßiger Wehenverlauf kein deutliches Ansteigen bzw. Absinken der Kurve als Eintritt und Ende der Wehe erkennen ließ. In derartigen Fällen wurde wie oben verfahren.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe der externen Tokometrie und anhand von klinischen Beobachtungen wurde der Effekt des Präparates Phencarbamid (Handelsname: "Escorpal") auf die Wehentätigkeit und den Geburtsfortschritt untersucht. Folgende Ergebnisse wurden festgestellt:

1. Phencarbamid verkürzt deutlich die Gesamtgeburtszeit im Vergleich zu Durchschnittsangaben aus der Literatur und aus der eigenen Klinik.
Diese Verkürzung der Gesamtgeburtsdauer beträgt bei den Erstgebärenden $7^h44'$ bzw. $3^h14'$ und bei den Mehrgebärenden $4^h12'$ bzw. $1^h12'$.
2. In einem hohen Prozentsatz der Fälle erfolgt eine Ökonomisierung der Wehentätigkeit. Diese besteht in:
 - a) Verminderung oder Gleichbleiben der Wehenfrequenz.
 - b) Verlängerung der Wehendauer.
 - c) Erhöhung der Wehenamplitude.
3. Nach intramuskulärer Applikation tritt die Wirkung 0 - 30 Minuten nach der Injektion ein und endet etwa 105 Minuten nach dem Applikationszeitpunkt.
Nach intravenöser Injektion tritt 0 - 15 Minuten nach dem Injektionszeitpunkt die Wirkung ein und endet etwa 75 Minuten nach der Injektion.
4. Die Phencarbamidwirkungen sind bei Mehrgebärenden etwas intensiver als bei Erstgebärenden.

Die vorliegenden Untersuchungen charakterisieren das Präparat Phencarbamid als wirksames Mittel zur Geburtsbeschleunigung durch Ökonomisierung der Wehenarbeit.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALTHAUS H.: Erfahrungen mit einem neuen Spasmolyticum (Escorpal) in der Geburtshilfe.
Med. Welt 25, 1377 - 1380, (1964).
2. ANSELMINO K. J. u. STEWENS R.:
Über die Ausschaltung des Wehenschmerzes durch
Leitungsanästhesie des lumbalen Sympathicus.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 10, 198, (1950).
3. BALKEN W.: Über die klinischen Erfahrungen mit dem Spasmo-
lyticum Bayer 1355 (Phencarbamid) in der Ge-
burtshilfe.
Med. exp. 8, 116 - 124, (1963).
4. BARTH D.: Erleichterung und Beschleunigung der Entbindung.
Ärztl. Praxis 19, 890 - 891, (1964).
5. BODEN W.: Die praktische Bedeutung der äußeren Wehenmes-
sung, insbesondere des Oxytocin-Empfindlich-
keitstests für die klinische Geburtshilfe.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 26, 265, (1966).
6. BODEN W. u. GERTELS W.:
Tokometrische und klinische Prüfung eines
neuen Spasmolyticums.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 23, 979 - 991, (1964).
7. BRUCH H. u. BÖHM W.:
Ist die Geburtszeit ein brauchbares Kriterium
für Arzneimittelprüfungen in der Geburtshilfe?
Zbl. Gynäk. 81, 1701 - 1708, (1959).
8. BRUNTSCH K.H., HAMMERSTEIN J., THOMASCHECK G. u.
ZIELSKE F.:

Medica - Taschenbuch der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. 184, (1964/5).

9. CRETIVS K.: Untersuchungen des Adenosintriphosphorsäure-, Adenosinphosphorsäure- und Adenosin-5-monophosphorsäure- Gehaltes menschlicher Skelett- und Uterusmuskulatur.
Z. Geburtsh. Gynäk. 149, 131, (1957).
10. CRETIVS K.: Der Kreatinphosphatgehalt menschlicher Skelett- und Uterusmuskulatur.
Z. Geburtsh. Gynäk. 149, 113, (1957).
11. CRETIVS K.: Der Kollagengehalt menschlicher Uterusmuskulatur.
Bibl. gynaec. 20, 68 - 89, (1959).
12. CSAPO A.: Contractility of the Uterus. In: Pregnancy Wastage. Ed. by Earl T. Engle, Ch.C. Thomas, Philadelphia 1953.
- 13 CSAPO A.: The mechanism of myometrial function and its disorders.
Modern Trends Obstet. Gynec. Ed. Bowes, 2nd, 20, (Butterworth, London 1955).
14. DANFORTH D.N.:
Amer. J. Obstet. Gynec. 53, 541, (1947).
Zitiert nach SIENER:
Über die Wirkungslosigkeit der geburtshilflichen Spasmolytica.
15. Documenta GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen. 6, 105 - 108, (1960).
16. FEGERL H. u. NARIK G.:
Die Beeinflussung der Wehentätigkeit durch das sympathische und parasympathische Nervensystem.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 11, 822, (1951).

17. FREUDENBERG K.:
Grundriß der medizinischen Statistik.
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart (1962).
18. FREY E.:
Die funktionelle Diagnose des zu langen Beckens
anhand der Wehenregistrierung.
Arch. Gynäk. 137, 883, (1929).
19. FREY E.:
Weitere klinische Erfahrungen mit dem Hystero-
tonographen.
Arch. Gynäk. 156, 179, (1934).
20. HUBER R.:
Die Entwicklung der klinischen Wehenregistrie-
rung; Angabe eines eigenen Wehenschreibers.
ZSchr. Geburtshilfe 144, 75 - 91, (1955).
21. HUBER R.:
Zur Frage nach dem "pacemaker" am mensch-
lichen Uterus.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 7, 99 - 110, (1958).
22. JUNG H.:
Wirkungsweise und Anwendung spasmolytischer
Substanzen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 635 - 648, (1962).
23. JUNG H.:
Tokographische Untersuchungen zur Wirkungs-
weise der "Spasmolytica".
Geburtsh. u. Frauenheilk. 23, 992 - 1002, (1963).
24. JUNG H.:
Zur Physiologie und Klinik der hormonalen
Uterusregulation.
Bibl. gynaec. 33, (1965).
25. JUNG H.:
Zur Problematik der medikamentösen Relaxation
des Uterus.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25, 9 - 21, (1965).
26. JUNG H.:
Erwiderung auf die Diskussion von H. SIENER:
"Verwirrung um die Spasmolytica".
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25, 212-215, (1965).

27. KÄSER O. u. BÖSCH K.:
Tokographie und Tokodynamometrie.
Bibl. gynaec. 20, 97 - 109, (1959).
28. KÖSTER H. J.: Elektive oder generelle Anwendung von Spasmo-
lytica in der Geburtshilfe.
Z. Geburtsh. Gynäk. 153, 295 - 307, (1959).
29. KORTE W. u. BECK R.:
Spasmolysewirkung von Phencarbamid (Escorpal)
auf das Collum uteri im Frühwochenbett.
Med. Klin. 61, 1341, (1966).
30. KREIS J.: Gynéc. et Obstétr. 27, 97, (1933).
Zitiert nach HUBER:
Die Entwicklung der klinischen Wehenregistrie-
rung; Angabe eines eigenen Wehenschreibers.
31. KREIS J.: Comptes-rend. Soc. Biol. 1, 295 u. 297, (1933).
Zitiert nach HUBER:
Die Entwicklung der klinischen Wehenregistrie-
rung; Angabe eines eigenen Wehenschreibers.
32. KUSCHINSKY G. u. LÜLLMANN H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1966).
33. LANGREDER W.: Die externe Tokometrie.
Edition Leipzig (1964).
34. LORAND S.: Zbl. Gynäk. 57, 554, (1933).
Zitiert nach LANGREDER:
Die externe Tokometrie.
35. LORAND S.: Die tokographische Einteilung der Wehentypen
bei normalen und pathologischen Geburten.
Zbl. Gynäk. 61, 1291, (1937).

36. LORAND S.: Tokometer, Wehenmeßinstrument der geburts-
hilflichen Praxis.
Gynaecologia 124, 98, (1947).
37. LORAND S. u. WICINSKI R.:
Beiträge zur Leistungsfähigkeit der äußeren
Wehenmessung.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 7, 49 - 57, (1958).
38. LOUROS N. u. GOUSKOS A.:
Z. Geburtsh. 149, 324, (1958).
Zitiert nach KÖSTER:
Elektive oder generelle Anwendung von Spasmo-
lytica in der Geburtshilfe.
39. MARTIUS G.: Über die Beziehungen zwischen den distalen To-
nusregulationen und der Wehentätigkeit.
Bibl. Gynaec. 20, 179 - 182, (1959).
40. MARTIUS H.: Lehrbuch der Geburtshilfe.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1964).
41. MEDYNSKI M.: Tokogrammbefunde am graviden Uterus.
Zbl. Gynäk. 86, 1009 - 1016, (1964).
42. MEINECKE V.: Spasmolyse und Geburtsdauer.
Zbl. Gynäk. 80, 1161 - 1165, (1958).
43. MÜLLER H. A.: Grundlagen der Wehenmessung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 1107 - 1124, (1958).
44. NIXON W. C. W.: Amer. J. Obstetr. Gynaec. 62, 964, (1951).
Zitiert nach LANGREDER:
Die externe Tokometrie.
45. OBERSCHULTE H. u. RICHTER A.:
Spasmolyse in der Geburtshilfe. Klinische Er-
fahrungen mit Phencarbamid.
Med. Welt 39, 2086 - 2088, (1964).

46. OEHLERT G.: Tokographische Untersuchungen über die Wirkung muskulotroper Substanzen auf die Wehentätigkeit des Uterus.
Z. Geburtsh. Gynäk. 159, 170 - 175, (1962).
47. PALM A.: Praktische Erfahrungen mit dem Spasmolyticum Escorpal in der Geburtshilfe.
Med. Welt 5, 277 - 278, (1965).
48. POLVANI F. u. DI FRANCESCO G.: Tokographische Ergebnisse über die Wirkung von Chlordiazepoxyd während der Geburt.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 239-244, (1964).
49. PRILL H. J.: Der Einfluß der Wehentätigkeit auf die Durchblutung der Uterusmuskulatur.
Bibl. Gynaec. 20, 90 - 96, (1959).
50. PSCHYREMBEL W.: Praktische Geburtshilfe.
Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin (1967).
51. RECH W.: Ein neues Verfahren zur selbsttätigen fortlaufenden Registrierung der Wehentätigkeit.
Arch. Gynäk. 157, 458, (1934).
52. REYNOLDS S.R. M.; HEARD O.O.; BRUNS P. and HELLMANN C.M.: A multichannel strain gage tocodynamometer: An instrument for studying patterns of uterine contractions in pregnant women.
Bull. John Hopkins Hosp. 82, 466, (1948).
53. RICHTERICH R.: Klinische Chemie, Theorie und Praxis.
Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt a. M., 39 - 43, (1965).
54. RISSE K.H., HÖRLEIN U., WIRTH W. u. GÖSSWALD R.: Basische Diphenylcarbamidsäurethioester als

Spasmolytica.

Med. u. Chem. 7, 171 - 188, (1963).

55. SAAMELI K. : Tokographische Untersuchungen zur Frage der medikamentösen Wehenhemmung.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 277 - 286, (1964).
56. SAUTER H. : Pharmakodynamische Wirkung älterer und moderner Relaxantien auf die menschliche Gebärmutter.
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 19, 56, (1964).
57. SCHICKELE G. : Bull. Obstét. Gynéc. 16, 291, (1927).
Zitiert nach SIENER:
Über die Wirkungslosigkeit der geburtshilflichen Spasmolytica.
58. SCHICKELE G. : Bull. Obstét. Gynéc. 17, 406, (1928).
Zitiert nach SIENER:
Über die Wirkungslosigkeit der geburtshilflichen Spasmolytica.
59. SCHUPPIUS A. : Die Registrierung der Wehentätigkeit (Tokographie) zur Beurteilung des Wehenvverlaufes.
Medizinische 10, 434 - 435, (1959).
60. SCHWALM, H. : Wehenregistrierung im Partogramm.
Bibl. gynaec. 20, 139 - 147, (1959).
61. SCHWALM H. u. CRETIVS K. :
Über den Gehalt der menschlichen Uterusmuskulatur an kontraktiven Proteinen, an wasserlöslichen Proteinen und an Stroma-eiweiß.
Arch. Gynaek. 191, 271, (1958).
62. SIENER, H. : Die fortlaufende, synchrone Registrierung von Wehentätigkeit, Muttermundseröffnung und Muttermundspulsion.

- Bibl. gynaec. 20, 110 - 111, (1959).
63. SIENER H.: Über die Wirkungslosigkeit der geburtshilflichen Spasmolytica.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 1400 - 1413, (1962).
64. SIENER H.: Verwirrung um die Spasmolytica.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25, 205 - 211, (1965).
65. SMYTH C. N.: The guard ring tocodynamometer. Absolute measurement of the intraamniotic pressure by a new instrument.
J. Obstetr. Gynaec. Brit. Empire 64, 59, (1957).
66. SMYTH C. N.: The concept of uterine irritability and its clinical applications, exemplified by the oxytocin-sensitivity-test.
Bibl. gynaec. 17, 71, (1958).
67. STIEVE H.: Muskulatur und Bindegewebe in der Wand der menschlichen Gebärmutter außerhalb und während der Schwangerschaft, während der Geburt und des Wochenbettes.
Akademische Verlagsgesellschaft Leipzig (1929).
68. STOECKEL W.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Hrsg. v. H. Kraatz.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1967).
69. VORHERR H.: Gibt es eine medikamentöse Geburtsbeschleunigung.
Dtsch. med. Wschr. 88, 1426 - 1430, (1963).
70. VORHERR H., STRAUSS G. u. FRIEDBERG V.: Zur Frage der medikamentösen Geburtserleichterung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 6, 548, (1961).

71. WICINSKI R. : Weitere Untersuchungen über die quantitative Bestimmung der Wehentätigkeit.
Bibl. Gynaec. 20, 116 - 127, (1959).
72. WIRTH W. u. GÖSSWALD R. :
Pharmakologische Untersuchungen in der Reihe der Diphenylcarbamidsäurethioester. II. Mitteilung.
Arch. int. Pharmacodyn. 155, 393 - 417, (1965).
73. WIRTH W. : Zur Pharmakologie der Phencarbamid-Uterus-Wirkung.
Med. exp. 8, 107 - 115, (1963).
74. WIRTH W., GÖSSWALD R., RISSE K.H. u. HÖRLEIN U. :
Pharmakologische Untersuchungen in der Reihe der Diphenylcarbamidsäurethioester.
Arch. int. Pharmacodyn. 151, No. 3 - 4, 515 - 539, (1964).
75. WOLF W. : Zur Methode der externen Wehenmessung.
Zbl. Gynäk. 42, 2418, (1937).
76. ZIMMER F., MARTIUS G. u. ENGELHORN K. :
Der Wirkungsmechanismus der Spasmolytica unter der Geburt.
Dtsch. med. Wschr. 85, 883, (1960).

Für die Überlassung des Themas sowie viele Anregungen und freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. med. H. HOFFBAUER, desgleichen auch Herrn Dr. med. E. BOQUOI und Herrn Dr. med. G. KREUZER, die mich auch in methodischen und organisatorischen Fragen berieten.

Weiterhin gebührt mein Dank für die Beratung in statistischen Fragen Herrn Professor Dr. med. Dr. rer. nat. G. FUCHS.

Die Arbeit wurde im Herbst 1968 abgeschlossen.

VII. LEBENSLAUF

Am 14. Januar 1944 wurde ich als Tochter des Kaufmannes Hubert Hartmann und seiner Ehefrau Edith, geb. Broecker, in Gotha geboren.

Nach 1945 wuchs ich in Berlin auf. Dort besuchte ich von 1950 - 1954 die Grundschule, danach das Goethe-Gymnasium in Berlin-Wilmersdorf und seit 1956 das humanistische Gymnasium zu Berlin-Steglitz, an dem ich Ostern 1963 das Abitur ablegte.

Anschließend nahm ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin auf, wo ich im Frühjahr 1964 das Vorphysikum und im Herbst 1965 das Physikum bestand.

Die Experimente zur vorliegenden Arbeit begannen im Herbst 1965 und dauerten bis zum Sommer 1967. Abgeschlossen wurde die Arbeit im Herbst 1968.

Im Wintersemester 1968/69 legte ich an der Freien Universität Berlin das Medizinische Staatsexamen ab.

